

平成29年度

戦略的基盤技術高度化・連携支援事業

戦略的基盤技術高度化支援事業

「微小血管吻合用ステントの開発」

研究開発成果等報告書

平成30年3月

担当局 関東経済産業局

補助事業者 公益財団法人 静岡県産業振興財団

目 次

第1章 研究開発の概要	
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	3
1-2 研究体制	5
(研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)	
1-3 成果概要	7
1-4 当該研究開発の連絡窓口	7
第2章 本論	
【1】ニチノールステントを使用した血管吻合用ステントの開発	8
1-1 加工形状精度向上における開発	
(1) プログラミングの検討	
(2) レーザー加工条件の確立	
(3) 酸化被膜(ドロス)除去	
(4) 熱処理条件の確立	
1-2 面粗度向上に資する技術	
【2】生体分解性樹脂を使用した血管吻合用ステントの開発	14
2-1 加工形状精度向上における開発	
【3】血管吻合用ステント血管挿入ホルダーの開発	17
3-1 デザインの検討(端側吻合ステント)	
3-2 操作性の確認	
3-3 操作性における医師からの意見のフィードバックを製品に反映する	
【4】端側吻合ステントの開発	25
4-1 研究開発の概要(端側吻合ステント)	
4-2 ニチノール(NiTi)を使用した血管吻合用ステントの開発(端側吻合ステント)	
4-3 中動物における端側吻合用ステントの性能実験(担当:自治医科大学)	
4-4 組織検索(静岡がんセンター)	
【5】リンパ管静脈吻合ステントの開発	37
5-1 研究開発の概要(リンパ管静脈吻合ステント)	
5-2 ニチノール(NiTi)を使用した血管吻合用ステントの開発	
(1) 加工精度向上における開発	
(2) 面粗度向上に資する技術開発	
5-3 生体分解性樹脂を使用した血管吻合用ステントの開発	
5-4 安全性の確認、操作性の確認および改良	
最終章 全体総括	45

第1章 研究開発の概要

計画名：微小血管吻合用ステントの開発

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

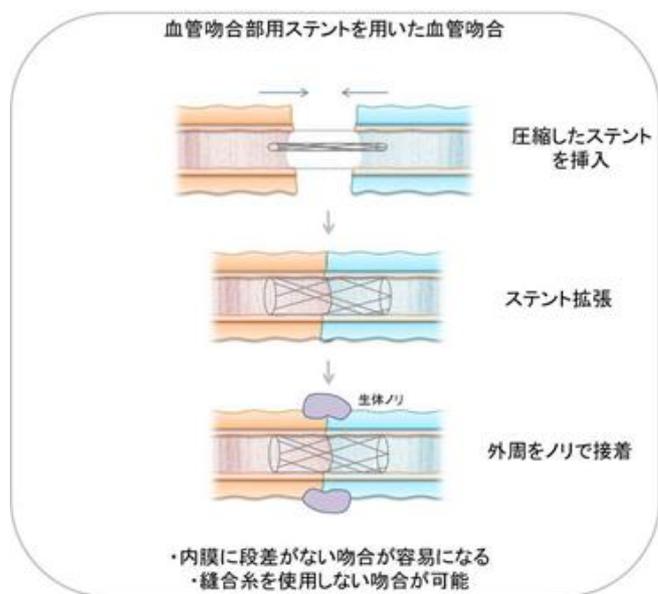
背景

近年の長寿化および医療技術の発達に伴い、さまざまな疾患領域で血行再建、臓器移植や組織移植の重要性が高まっている。血行再建や移植のためには血管吻合が不可欠であり、特に口径1-5 mm程度の血管を吻合することを微小血管吻合という。微小血管吻合は、心臓血管外科・形成外科・脳神経外科・整形外科領域で行われ、その疾患および手術は、冠動脈疾患における冠動脈バイパス術、同種臓器移植における血管吻合（肝移植・腎移植など）、乳癌、頭頸部癌切除後に対する自家遊離組織移植（乳房再建、舌再建など）、四肢切断外傷における四肢接着術など多岐にわたる。全世界での年間手術件数は現時点で50万件以上と推定され、高齢化に伴い、今後大幅に増加することが予想される。

しかしながら、このように多くの手術件数があるこの微細血管吻合術は十分なトレーニングを受けた外科医の手技が欠かせない。現状の手縫いの血管吻合では、習得の為には年余にわたる専門的な修練が必要である。技術を習得したとしても、通常1時間から2時間程度の拡大視野下での微細な作業が必要であり、術者の精神的、肉体的疲労は大きい。万が一、血管吻合に失敗すると、吻合部から吻合部から下流の組織に新鮮な血液が循環しなくなるため組織の壊死を来してしまう。臓器移植であれば、移植した臓器の壊死、冠動脈バイパス術であれば、下流の心筋の壊死による心筋梗塞、四肢再接着術であれば、四肢の壊死を来してしまう。経験を積んだ術者であっても失敗率0.5-10%であり、失敗時の合併症の重篤性を考えると、これは決して看過できない頻度である。

本事業で開発する血管吻合ステントによる吻合作業の自動化により、安定した手術が可能になり。術者の肉体的、精神的負担を軽減し、手術の失敗率を下げる事が可能になる。前述のとおり、微小血管吻合では口径1-5 mm程度の血管を扱うため、顕微鏡高倍率手術顕微鏡もしくは拡大ルーペ視野下に吻合する。現状は50-100 μ m太さの細い針が付いたナイロン製縫合糸を用いて一針一針手縫いで吻合している。血管を正しく吻合するには、血管の内膜（内壁）が平滑に合わさっていることが重要で、内膜に段差があると修復機転が働き、そこに血栓を生じて閉塞してしまう。このため、縫合糸で血管壁を合わせるためには少なくとも8針以上の針数が必要とされる。よって手術時間も1時間から2時間掛かり、熟練の作業が必要とされる。本研究での血管吻合ステントでは手術時間を10分以内にする事を目標としており、また、高価な顕微鏡も必要とせず、汎用の拡大鏡下で手術ができるようになり、今までと比較し、手術が簡素化され、医師の負担を減らす事が可能になる。また、微細血管縫合術の修練が不要になり、高度な熟練作業が不要になる。

また、血管吻合ステントを、リンパ管と静脈の吻合に使用したいというニーズがある。がんの治療において、手術でリンパ節を取り除いたり、放射線治療によってリンパの流れが停滞することで、生涯にわたり腕や脚がむくむことがある。このむくみをリンパ浮腫と言う。現在、リンパ浮腫の治療としては腕や脚にたまったリンパ液を正常に機能するリンパ節へ誘導して、むくみを改善させるための医療用のマッサージ方法（リンパドレナージ）などが行われているが、常に行っていないとむくみが戻ってしまい治療の負荷が大きいという問題がある。そこで新しい治療法としてリンパ管静脈吻合術が注目されている。切断されたことにより流れが悪くなり、あふれたリンパ液を静脈につないで、心臓に戻すことでリンパの流れを改善しようというのが、リンパ管静脈吻合術の狙いになる。通常リンパ管は直径が0.2~0.8 mmと細く肉眼では吻合できないため、手術用の顕微鏡で10~20倍の拡大視野で行っている。また、吻合に用いる手術器具や針糸なども専用の微細なものを使用し、手術の時間と労力が大変掛かっている。この吻合について血管吻合ステントを改良したものを用いて簡易にできないかというニーズがあり、この研究も行った。



血管吻合の対象疾患(血管吻合を必要とする手術)

乳房再建(組織移植)

冠動脈バイパス術

venous graft Internal mammary artery

リンパ管静脈吻合術

リンパ管 静脈
リンパ液の漏れ
吻合
漏れが減少
リンパ管静脈吻合
(リンパ液が静脈に排液される)

(2)研究者氏名・協力者

(2)-1 研究者氏名

タマチ工業株式会社

氏名	所属・役職
太田 邦博 (PL)	取締役会長
高松 賢介	取締役部長
濱田 貴史	設計部 課長
中村 愛	製造部 課長
吉田 光盛	設計部 主幹
大橋 映悟	製造部 研究員

静岡県立静岡がんセンター

氏名	所属・役職
中川 雅裕	科部長
三枝 紀子	医師

自治医科大学

氏名	所属・役職
井上 啓太 (SL)	形成外科非常勤講師
去川 俊二	講師

株式会社巧工業

氏名	所属・役職
渡辺 光弘	代表取締役
和田 聡美	技術部

(2)-2 協力者氏名

慶応義塾大学

氏名	所属・役職
貴志 和生	教授

川澄化学工業株式会社

氏名	所属・役職
柚場 俊康	研究開発部 課長
石田 宏輝	研究開発部 研究員

1-3 実施内容及び成果概要

【1】ニチノール(NiTi)を使用した血管吻合用ステントの開発

1-1 加工形状精度向上における開発(平成27・28・29年度実施、タマチ工業株)

(具体的な取組内容)

血管吻合ステントを製造する為に下記の開発を行った。

- ・レーザー加工の最適なプログラミングの確立
- ・レーザー加工の最適な加工条件の確立
- ・レーザー加工で発生するドロス除去方法の確立
- ・レーザー加工後のステントを形状記憶させるための熱処理条件の確立

1-2 面粗度向上に資する技術開発

(具体的な取組内容)

- ・形状記憶させた血管吻合ステントを電解研磨する条件の確立
- ・コーティングの検討。ナノシートを血管吻合ステントにカバードした。

【2】生体分解性樹脂を使用した血管吻合用ステントの開発

2-1 加工形状精度向上における開発(平成27・28・29年度実施、タマチ工業株)

(具体的な取組内容)

- ・生体分解性樹脂であるポリニュー酸でステント製作したが、拡張力を得ることができない為、同じ生体吸収性であるマグネシウムで血管吻合ステントを製作する事を検討した。マグネシウムで製作した吻合ステントを動物に埋植し経過観測した。

【3】血管吻合用ステント血管挿入ホルダーの開発、端側血管吻合ステントの開発、リンパ管静脈吻合ステントの開発

3-1 デザインの検討

3-2 安全性の確認

3-3 操作性の確認および改良

(具体的な取組内容)

- ・血管の端と端を吻合する血管吻合ステントの開発は確立したので、2年目には市場が大きい冠動脈バイパス術で使用できる端側血管吻合ステントの開発を行い、技術を確立した。デザイン、加工方法を確立し、それぞれ動物実験を行った。動物実験で使用した医師からの操作性のフィードバックを元に、挿入治具などを設計した。

3年目には、リンパ管と静脈を吻合するためのステントを設計、開発し、動物実験を行い、評価まで行った。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

総括研究代表者

東京都品川区南大井4-10-2

タマチ工業株式会社

TEL 03-3762-5591 / FAX 03-3762-5534

取締役会長 太田邦博

E-Mail : k-ohta@tamachi.jp

副総括事業代表者

栃木県下野市薬師寺3311

学校法人自治医科大学

TEL 0285-58-7550 / FAX 0285-40-8303

井上 啓太

E-Mail : inouejimbb2@gmail.com

連絡窓口

東京都品川区南大井4-10-2

タマチ工業株式会社

TEL 03-3762-5591 / FAX 03-3762-5534

取締役部長 高松賢介

E-Mail k-takamatsu@tamachi.jp

第 2 章 本論

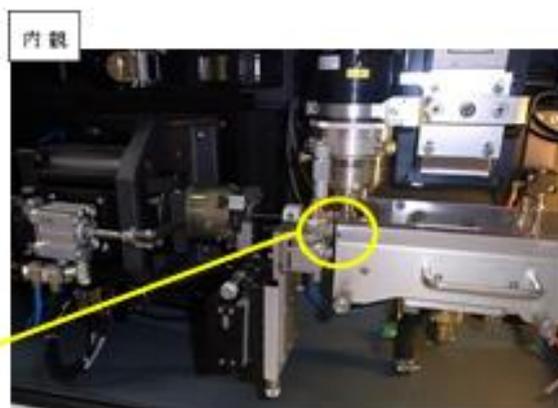
【1】ニチノールステントを使用した血管吻合用ステントの開発

1-1 加工形状精度向上における開発

(加工概要)

一般的にはステントには SUS316L, CoCr, NiTi が使用されるが、血管吻合ステントでは NiTi 合の Ni 配合率を 55-56wt% で変化させたパイプ材を使用した。

加工はレーザー加工機(ROFFIN 社製、下図)を使用して行った。



(1)プログラミングの検討

本プロジェクトの血管吻合ステントは外径 1.1 mm、内径 0.9 mm、厚み 0.1 mmのパイプを使用して製作する為、レーザーの熱による母材の歪が大きい。レーザー加工を使用して、ステントを作成する最大のポイントは母材に対する熱歪をいかに防ぐかである。

下記はレーザーの加工順の一例である。単純にレーザーでパイプを切り取るのではなく、切り取る順番を工夫し、母材に熱が籠もらないようにしている。

血管吻合ステント Ver.3 のデータを使用した時の形状の変化を図 1 と図 2 に示す。

図 1 の加工順は、一度に広い範囲を長く切断するので、問題が多々あった。図 2 は最終版の形状となり、ある範囲内で輪郭を細かく分割し、細かく切り抜くことで、熱による材料の歪を抑えた加工方法である。

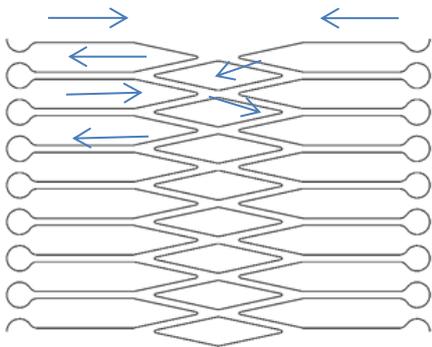


図 1

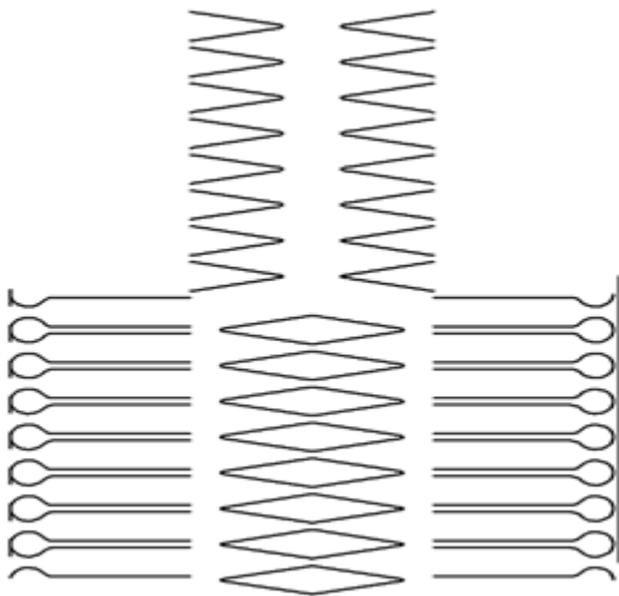


図 2

(2)レーザー加工条件の確立

レーザー加工条件は基本的には下記の 6 つのパラメーターで決まる。

①単パルスピークパワー[W]:

レーザー発振 1 回あたりの出力を表す。大きければ大きいほど、貫通力が上がる。

②パルス幅[μ s]

レーザー発振 1 回あたりの発振時間を表す。長いほど、厚い素材も切断できるようになる。

③発振周波数[Hz]

1 秒間当たりのレーザー発振回数を表す。多いほど高速で加工しても輪郭が滑らかになるが、素材に与える熱影響が増えて焦げ付いてしまう。

④平均出力[W]

単パルスピークパワー、パルス幅、発振周波数の設定から自動的に表示される。

⑤加工送り[mm/s]

1 秒間当たりの切断スピードを表す。多いほど、より高速で加工できるようになり、短時間で加工完了できるようになる。

⑥ガス圧力[bar]

レーザー加工する際、溶けた素材を高圧ガスで吹き飛ばす必要がある。その際の圧力が適切な範囲より低いと、溶けた素材を吹き飛ばし切れず、加工不良や焦げる原因になる。逆に適切な範囲より高いと、加工したところが高圧ガスにより本来の位置からずれてしまうので加工不良の原因になる。

<微細血管吻合ステント>

(材質) NiTi

(素材寸法) 外径 ϕ 1.1、内径 0.9

(加工条件)

単パルスピークパワー: 100[W]

パルス幅: 15[μ s]

発振周波数: 2000[Hz]

平均出力: 3[W]

加工送り: 4[mm/s]

ガス圧力: 6.0[bar]

(3)酸化被膜(ドロス)除去

レーザーで金属を加工すると、表面にドロス(母材が溶けて酸化したもの)が母材の表面に付着する。ドロスが付着していると、電解研磨の際に電流の流れを遮断し、仕上がりが状態が悪く、NiTi の場合、ドロスの除去が他の素材と比較して、難しく、今回のプロジェクトでは 2 つの方法でドロス対策を行った。

①レーザー加工での対策

レーザー加工ではパイプ素材の中に水を流しながら加工する方法を行った。水をパイプ素材に流す事によって、加工で発生したドロスを素材に付着する前に水で流す事が可能になり、ドロスの母材への付着を抑えることができた。

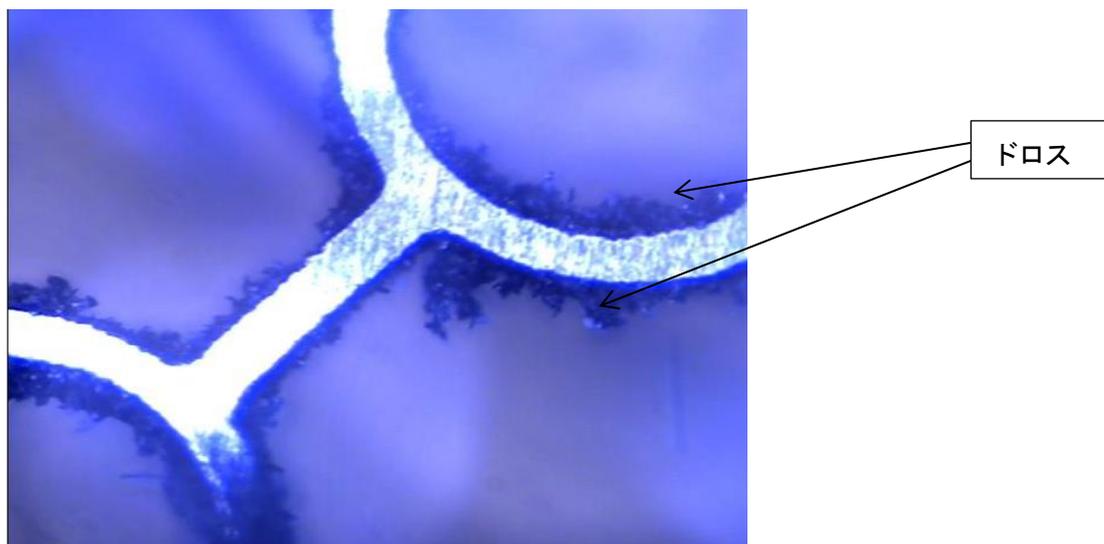
②ヤスリによるドロス除去

水を流しながら加工しても、まだ内面にはドロスが付着している。我々は特注のダイヤモンドヤスリを用意し、内面を磨く事によって、ドロスを除去することができた。また、厚み方向のドロスはブラスト処理を行う事によって除去した。

下記(写真 1)はヤスリ仕上げ後の内面である。内面はドロスが取れているが、厚み方向にはまだドロ

スが付着しているのが分かる。

(写真1)



下記(写真2)はヤスリ仕上げ後、ブラスト処理を行ったものである。厚み方向に付着していたドロスもきれいに除去されているのが分かる。

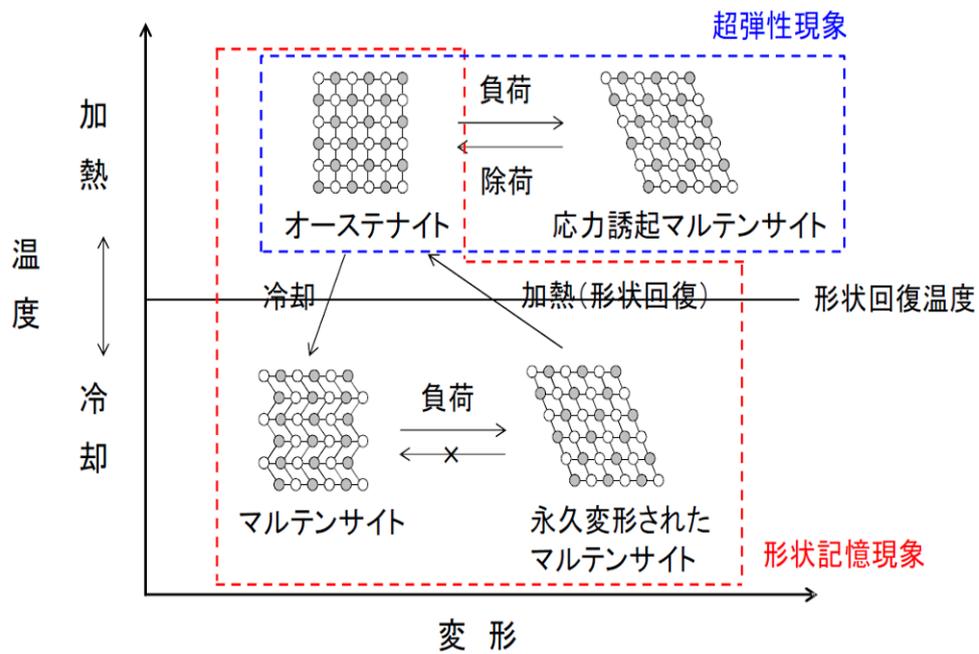
(写真2)



(4) 熱処理条件の確立

① NiTi(ニチノール)の特性

NiTiは熱処理によって機械的特性を設定する。機械的特性とは形状記憶と超弾性である。NiTi部品を特殊な治具に装着し、加熱炉に入れて熱処理を行い、形状を固定する。熱処理条件が合わないと、スプリングバックが起こり、設定した形状より小さくなってしまふ。熱処理条件で、形状回復温度(形状記憶温度)も設定する。ステントの場合、体内でNiTiの特性である超弾性を使用する為、形状回復温度を体温(36.5℃)以下に設定する。形状回復温度は材料におけるNi(ニッケル)とTi(チタン)の比率と、熱処理条件で設定できる。



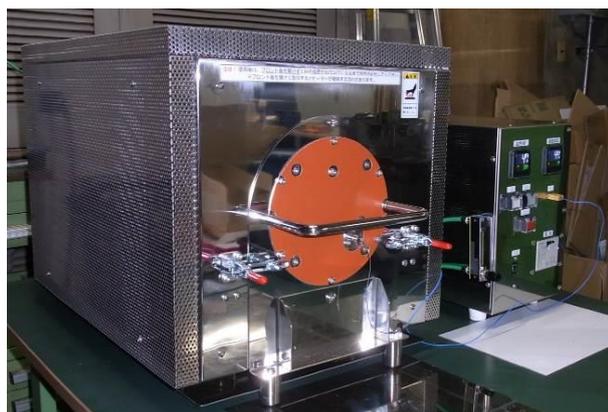
②熱処理のプロセス

NT-E4 ステント (Ni 含有量 50.85at.%)



ステントを直径 2 mm の治具に装着し熱処理

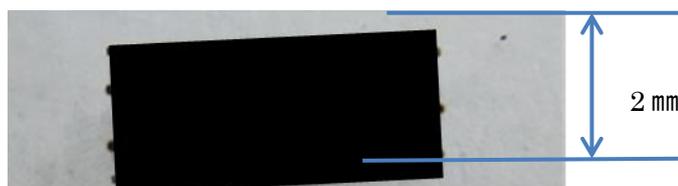




N₂ ガスフロー下、450～550℃に設定した熱処理炉内で3～20 分間保持



水冷



〈熱処理条件のまとめ〉

処理温度が高く、時間が長いと拡張力が弱くなる。これはステントの形状回復温度が上がった為である。熱処理温度が低く、時間が短いとスプリングバックが起き、拡張より、小さくなってしまったことが分かった。本プロジェクトの血管吻合ステントに関しては、熱処理温度480～490℃、処理時間5分が最適。

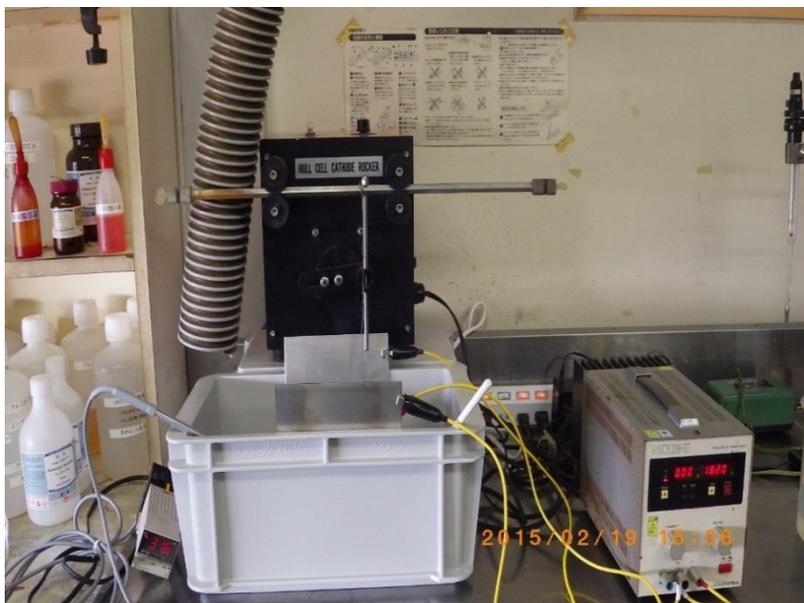
1-2 面粗度向上に資する技術

(研究内容)

薄肉ニチノールパイプへレーザー加工にてメッシュ状となった微小血管吻合用ステント(以下ステントと称す)の加工時に荒れた表面および溶断断面を弊社が従前より有する電解研磨の技術を応用し平滑化しつつ肉厚のコントロールを行うことによって、当該ステントの要求事項である血流の抵抗軽減、異物除去と洗浄、適宜な靱性を付与することが目的であり、対象物の軽さ、小ささ、脆弱などから電解に必要となる電流を如何に供給するのか、加工時間を如何に短縮できるのかなどに取り組んだ。

今回の課題は微小血管用と称するほどの極めて小さく軽い製品への通電方法と効率化であった。軽すぎて自重による通電治具との接点確保は極めて難しいが、固定するにも脆弱な製品である

うえに接点位置の固定化は段付きもしくは接点焼けを生じる恐れがあるため困難である。これらの課題に対して通電方法の改善、電解熱を効率的に除去して高速化を図りつつ、表面改質により平滑度を上げる条件を見出す事とした。



研磨実験設備

研磨手順

- ①アルカリ脱脂
- ②酸化膜の除去
- ③電解研磨



治具はチタンワイヤーを使用。
液中で動きを持たせることで特定の箇所に治具跡が残りにくい。

平滑化はより前進しながらエッジ部分を残す電解条件を発見した。一方で様々な条件の変動によって当該条件が振れることも確認、さらなる条件出しを要する事が分かった。治具の形状を工夫し製品を固定せずに揺動と衝撃による接点位置の移動を行い、20%弱の効率化(高速化)を達成した。ばね性(靱性)についてはフィードバックまで至らず今後の開発課題とする。

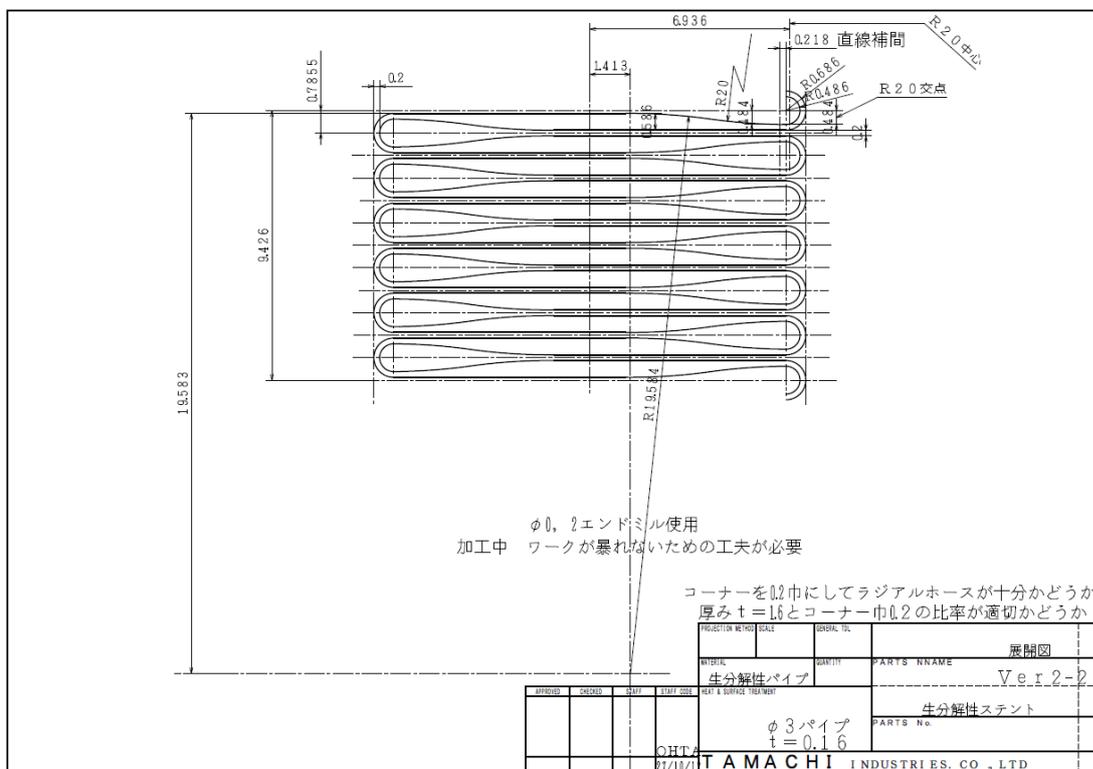
【2】生体分解性樹脂を使用した血管吻合用ステントの開発

2-1 加工形状精度向上における開発

《研究開発の内容》

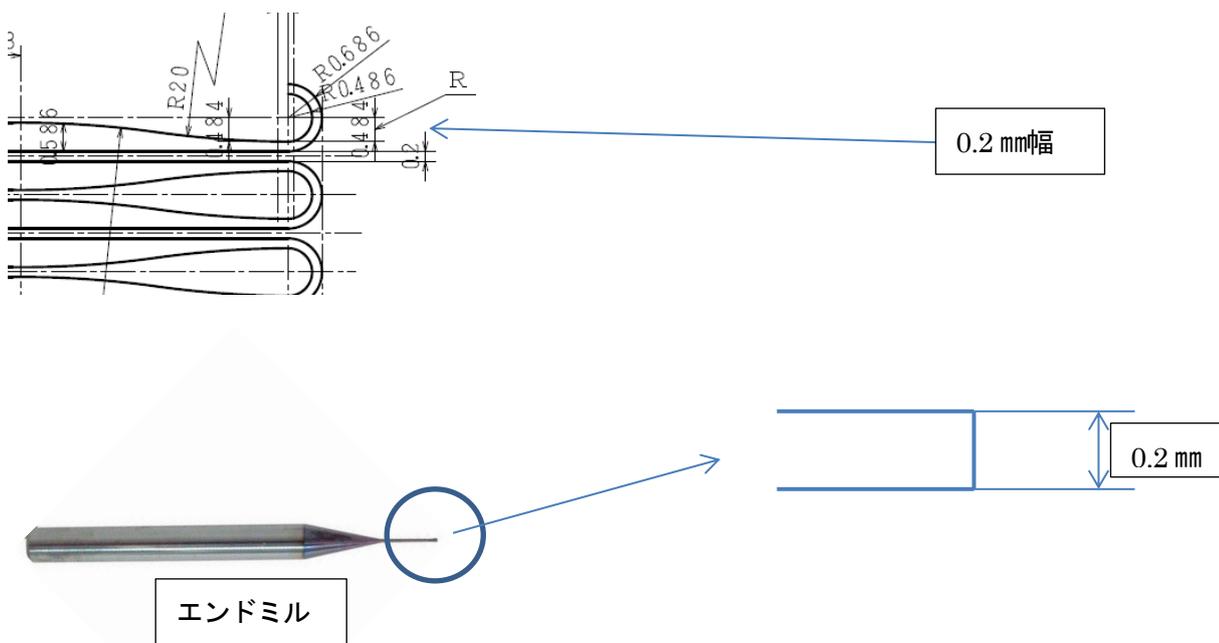
生体分解性樹脂でステントの試作を行った。素材は入手が困難であり、川下医療機器メーカーから支給して頂いた。弊社のレーザー加工では樹脂の加工ができない為、切削加工でステントを製作した。

生体分解性樹脂のステントのデザインは弊社で行った。下記がステントのデザインである。



パイプ径はφ3 mm、肉厚は0.16 mmを使用した。

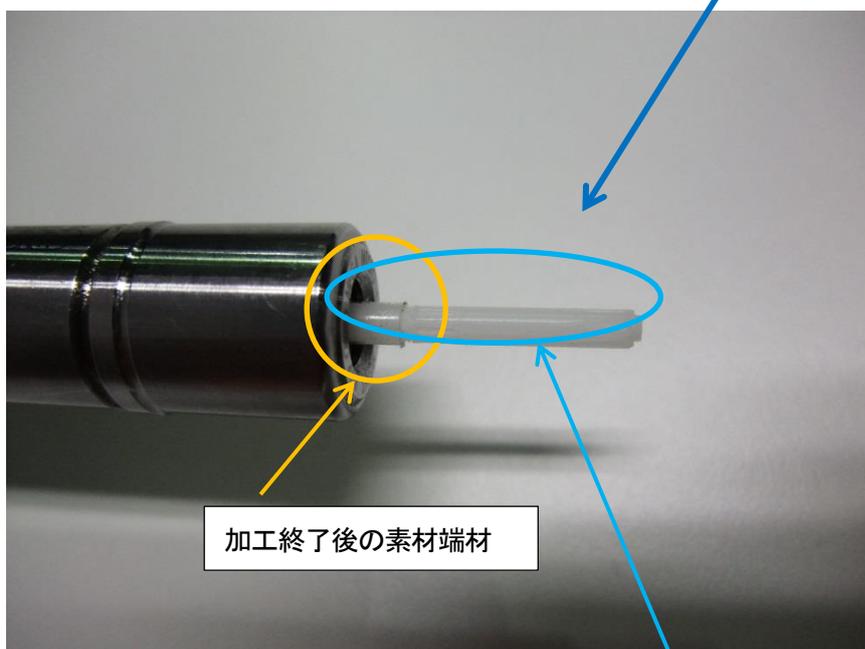
切削幅が最も狭い箇所は0.2 mm、よって、φ0.2 mmのエンドミルを使用して加工を行った。



(加工治具)

素材は中空のパイプを使用する為、パイプの内側に芯金等を入れて切削加工する必要がある。しっかりと芯金と素材をクランプしていないと、加工中に素材が動いてしまう。素材が加工中に動かない治具の設計を行い、実際加工しながら、最適な治具を探し出した。下記がその治具になる。

HSK-A63 ツールホルダー&小径用延長ホルダー



加工終了後の素材端材

材料のパイプが潰れない様に、樹脂の芯を入れ、ホルダーにセッティング

(加工条件)

樹脂は熱による歪みが大きいので、加工の際に発生する熱を抑えることが必要になる。実際加工を進め、その結果をフィードバックしながら、最適な条件を探した。

①は1本目を加工した条件である。加工時間が早くする事を目標としていた為、切削送りを400に設定した。

①

	回転(S)	切削送り(F)
Φ0.4*R0.2-CBE (粗)	22000	400
Φ0.2*R0.1-CBE (仕上げ)	32000	400
Φ0.15*R0.075-CBE (仕上げ)	32000	400
Φ0.2*R0.05-CE(仕上げ)	32000	400

①の加工条件で加工したところ、熱歪により、ワークが変形してしまった。よって、加工条件を見直し、②の加工条件で加工した。②の条件であれば、ワークに変形は生じず。良品を製作することが可能になった。

②

	回転(S)	切削送り(F)
Φ0.4*R0.2-CBE (粗)	22000	200
Φ0.2*R0.1-CBE (仕上げ)	32000	200
Φ0.15*R0.075-CBE (仕上げ)	32000	200
Φ0.2*R0.05-CE(仕上げ)	32000	200

(製品写真)



【3】血管吻合用ステント血管挿入ホルダーの開発

3-1 デザインの検討(端端吻合ステント)

実際使用する医師の意見をもとに、以下の2点を開発要件とした。

- ①医師が片手で操作できること。
- ②血管吻合ステントを結んでいる糸が緩まないこと。糸が緩んだ場合はその場で締め付けることができること

〈ステントのデザインの検討〉

ステントを血管内に挿入した際に、血栓がどこでできるのか、血流解析を行った。

1) 血管吻合ステント血流解析

①導入先： アンシス・ジャパン株式会社

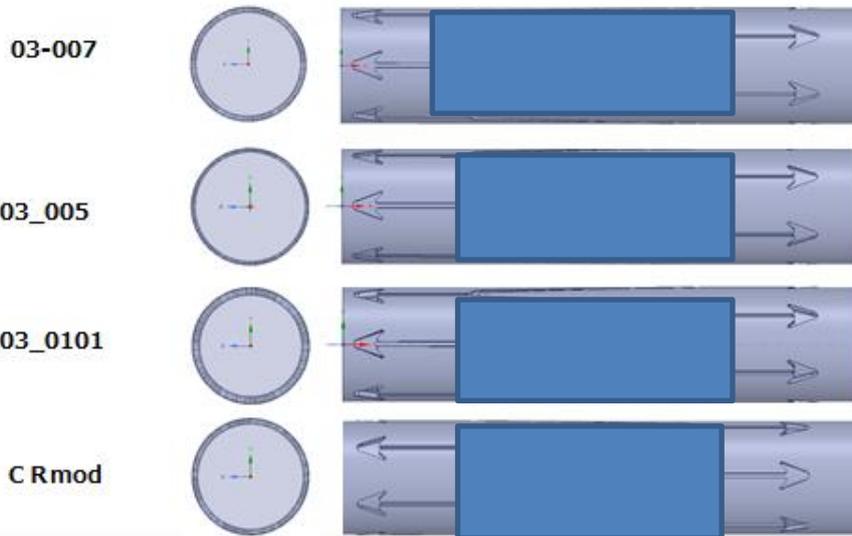
②導入技術： 解析技術

③技術の概要

血管内に血管吻合ステントを留置した際の、血流の流れの解析を行った。ステントのR部分と厚みが血流にどのように影響を与えるか、確認した。血流に淀みがある箇所は血栓が発生し易い箇所であり、血流の流れを fluent で計算し、ステントの形状を変更した場合の淀みの変化を計算で求めた。

④解析結果

1) 4 種類のス TENT の形状を製作し、比較を行った。



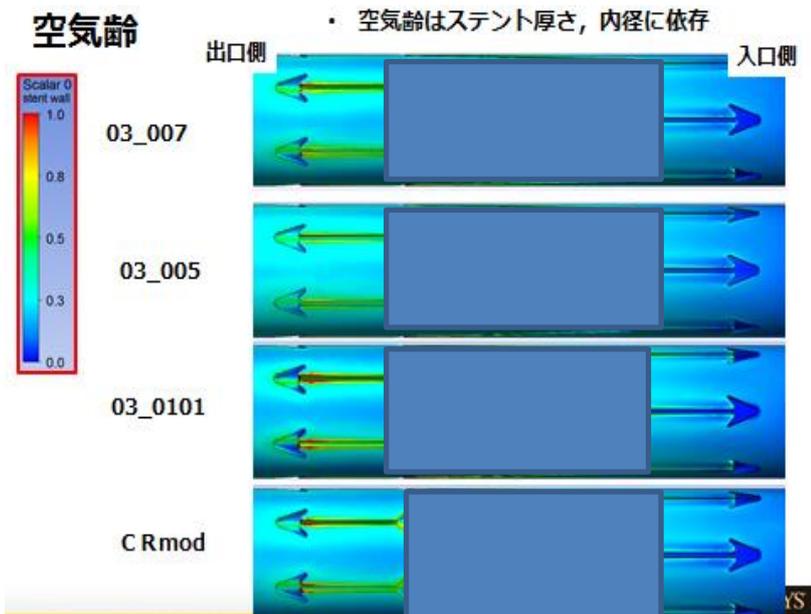
03-007 は厚みが 75μ

03-005 は厚みが 50μ

03-0101 は厚みが 100μ

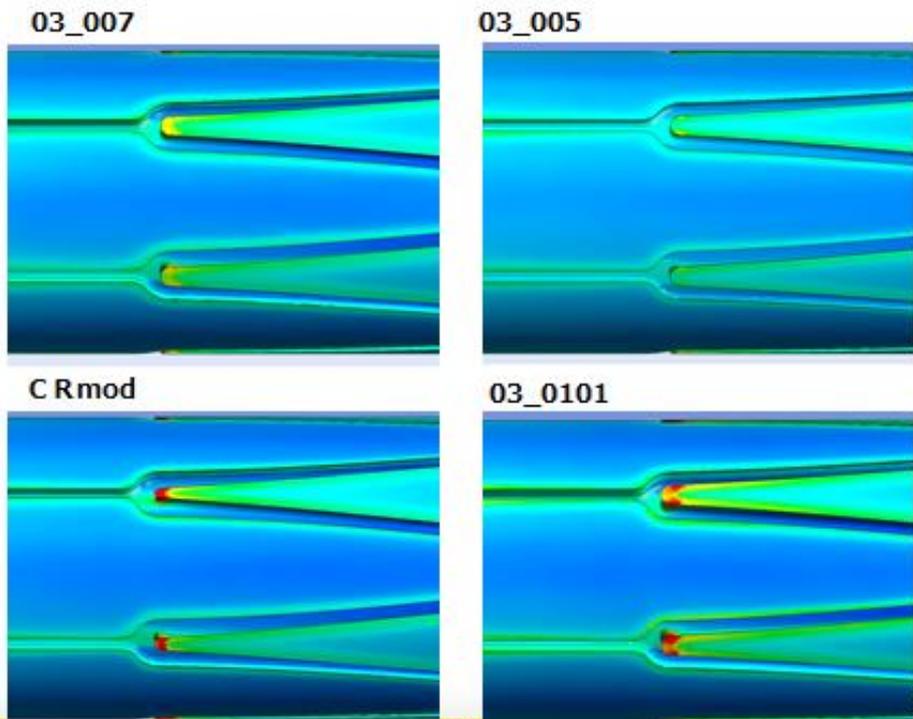
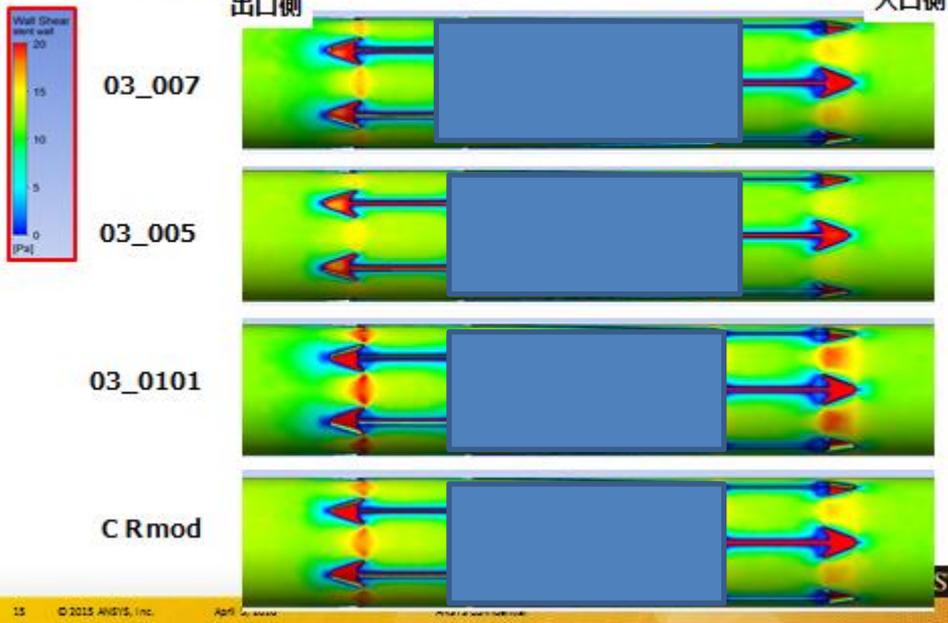
C Rmod は厚みが 75μ で R が小

赤い部分が淀みが多い箇所になる。

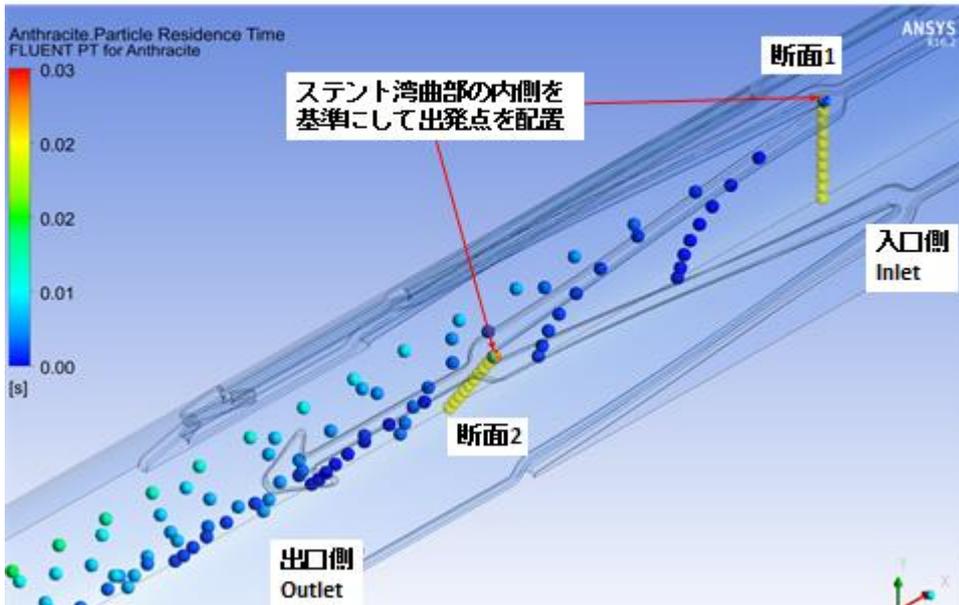


壁面せん断応力コントラスト図

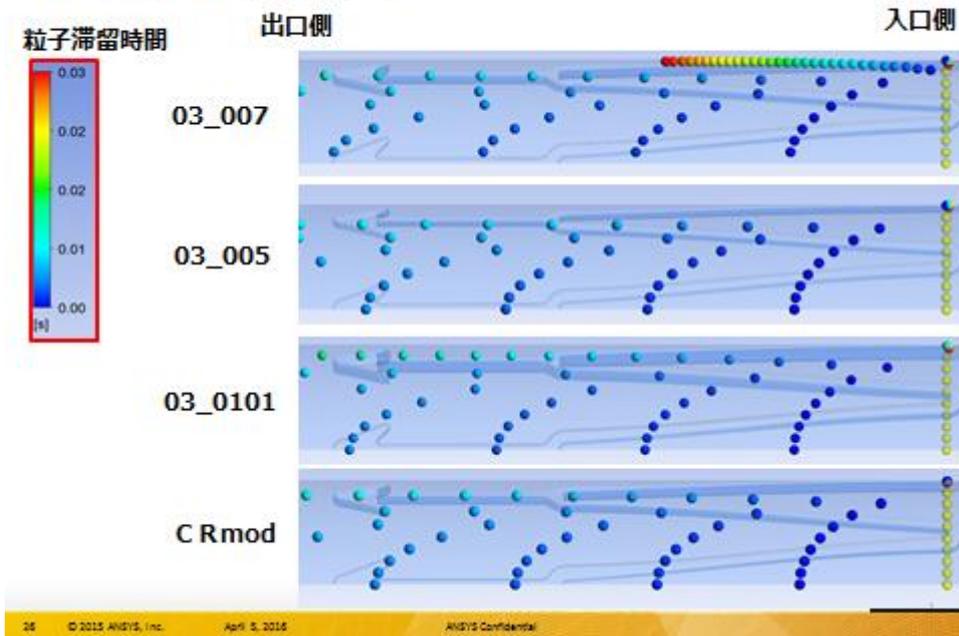
・ 空気層と傾向は同じ



particle path



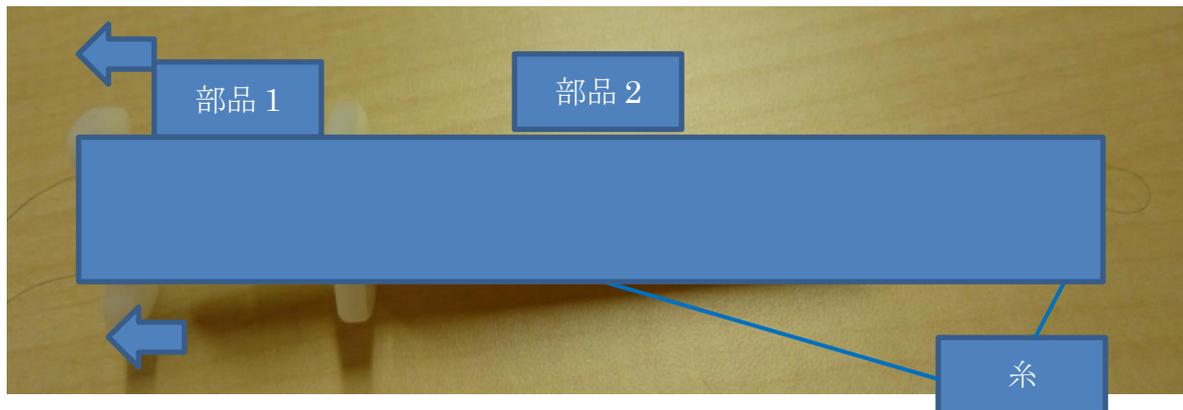
particle path 断面1



解析結果のまとめ

- 空気齢の結果より、滞留時間はステントが厚くなること、内径が小さくなることで、より増大した。
- 同じ傾向が、せん断応力の微小な領域(0~1[Pa]程度)から読み取れた
- 滞留領域での空気齢は CRmod が最大であった
- 上記の内容を、ステントの設計に反映した。

<挿入工具①>



- ①矢印の方向に引っ張ると、先端の糸が縮まり血管吻合ステント を $\phi 1\text{mm}$ 以下まで縮めることができる。操作は片手で可能。
- ②縮めたステントは部品 1 を逆の方向に押すと糸が緩み拡張する。

3-2 操作性の確認 / 3-3 操作性における医師からの意見のフィードバックを製品に反映する

血管吻合用ステント(端端ステント)については H26年度までにラットを用いた機能性試験を実施しており、良好な結果を得ている。これを踏まえて大動物(ブタ)を用いた血管吻合実験を行った。尚、これらの吻合実験に先んじて、静岡県畜産技術研究所中小家畜研究センター(静岡県菊川市)にてマイクロミニブタの屠体血管を用いて、血管吻合ステントのサイズ適合性についてシミュレーションを行っている。



(左：シミュレーションに用いたマイクロミニブタと同サイズのブタ
中：鼠径部血管の露出 右：サイザーによりステントの適合サイズを決定)

血管吻合実験は、血管を吻合するだけの単純なモデル(a)と、遊離皮弁の血管茎を吻合するより実践的なモデル(b)の2種類をおこなった。

(a) 単純なモデル

目的： 端端ステントおよびステントホルダーの基本的な性能確認

方法: シミックバイオリサーチセンター手術室(山梨県北杜市)にて実施した。マイクロミニブタ(7~8 か月齢・体重 10 kg)2頭を使用し、全身麻酔下で大腿内側で浅大腿動脈を露出し、動脈を一度切断して、ステントを用いて再吻合した。

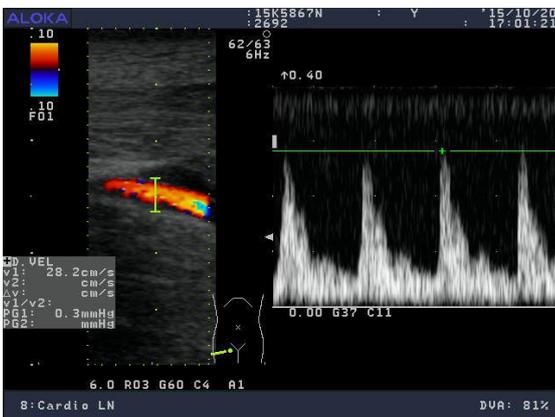


(左: 吻合実験に用いたマイクロミニブタ。全身麻酔導入時 右: 顕微鏡下で手術実施)

左右 2 本X2 頭=4 本をステントをステントホルダーを用いて吻合、ステント留置した。抗凝固療法を次の通りおこなった。ステント留置 3 日前よりチクロピジン塩酸塩 100 mg(ニチステート錠 100 mg を 1 錠/日)を、ステント留置 2 日前よりアセチルサリチル酸 100 mg(バイアスピリン 100 mg 錠を 1 錠/日)を剖検前日まで投与。ステント留置直後、ステント留置後 1、3、7、14、21、28 及び 56 日に超音波検査を行い、吻合血管の開存を確認した。

結果: 全例とも留置に成功した。ステントホルダーの先端の金属筒がやや短いことが判明したため、2倍程度の長さに再設計した。また、ブタ血管への留置作業においてステントホルダーから誤ってステントが外れると、手で再装着するために時間がかかった。

留置後に超音波血流検査を実施したところ拍動が確認された。個体1において、右大腿動脈で留置後 3 日から最大流速が減少し。留置後 14 日及び 21 日には末梢血流が確認できず開存性が確認できなかった。しかし、留置後 28 日及び 58 日には血流が回復し開存性が確認された。左大腿動脈では、試験期間を通してステント留置部位の血流に異常はなく、開存性が確認された。個体2において、飼育期間を通してステント留置部位の血流に異常はなく、開存性が確認された。



(超音波検査により鼠径部において吻合血管の血流が確認できる)

ステントホルダーにステントをセットアップした状態での製品化が必要であり、誤ってステントが外れた場合は、スペアを用いる方法がよいと考えられた。もしくはステントホルダーにステントを素早く装着するための補助具が必要である。今回の試験ではナイロン糸で圧縮するためのシリコンゴムを用いたステント把持のための補助具を利用した。この構造は今後のステントホルダー改良のために役立つと考えられた。



(シリコンゴムを用いてステントをステントホルダーに装着できる)

(b) 実践的なモデル

目的: 実際の臨床では、血流のない移植組織に血行再開する目的で血管吻合を行う。この場合は正常とは異なり、移植組織が生着するまでは周囲からの血流が得られないため、血管吻合部は順行性の血流のみしかない。つまり、血管吻合部が閉塞すると、その末梢の血流は途絶する。この特殊な血行動態を再現するため、以下の実験を行った。

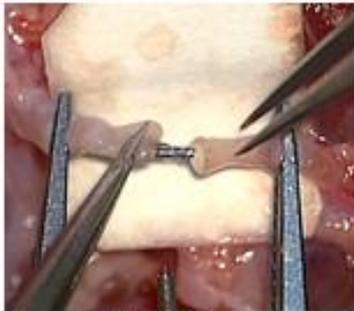
方法: 動物実験は自治医科大学先端医療技術開発センター手術室でおこなった。32kg メキシカンヘアレス ブタを用い、全身麻酔下に、両側大腿内側から、伏在動静脈を茎とした皮弁を挙上し、動脈のみステントを用いて吻合した。



皮弁のデザイン



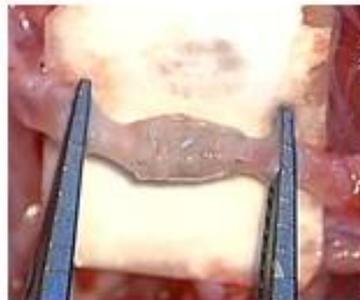
(左:ブタ鼠径部に作成した皮弁のデザイン 右:皮弁を挙上したところ伏在動脈を切断してステントで吻合する)



約1.5mm径の血管に
2mmのステントを挿入した。



血管を寄せて、医療用アロンアルファで
周囲を貼り付けした。



貼り付け終了後5分ほど待機



血流再開。若干の漏れはあったが、
すぐ止まり、30分以上開通していた。



血流再開後の吻合部周囲



血管吻合後、再度皮下組織からの出血を認めた。



閉創直後



術後5日

結果：2頭4例と少ないながら、ブタでも安全に挿入できることが分かった。端端吻合ステントの問題点として、吻合直後の血管から、血液が漏出する現象があり、過度に漏出した場合に接着剤(シアノアクリレート)の剥離がおこることがわかり、次年度の課題と考えられた。島状弁作成後の術後管理において、問題点が整理できた。

【4】端側吻合ステントの開発

4-1 研究開発の概要(端側吻合ステント)

1) 背景

1年目は血管の端と端を吻合する(端々吻合ステント)の開発を行い。ラット、豚における動物実験でも良好な結果を得ることができ、新しい手技として多くの医療関係者から高評価を得た。

しかしながら、端々吻合ステントは製品化するには国内市場が小さいという問題に直面し、国内より、海外(アメリカ、ヨーロッパ)の方が、ニーズがあるのではないかと医療関係者からご指摘を頂いた。また、血管吻合術が一番多く使用されているのは心臓の冠動脈のバイパス術であり、市場の大きい冠動脈バイパス術用の吻合ステントの開発が必要と考えた。

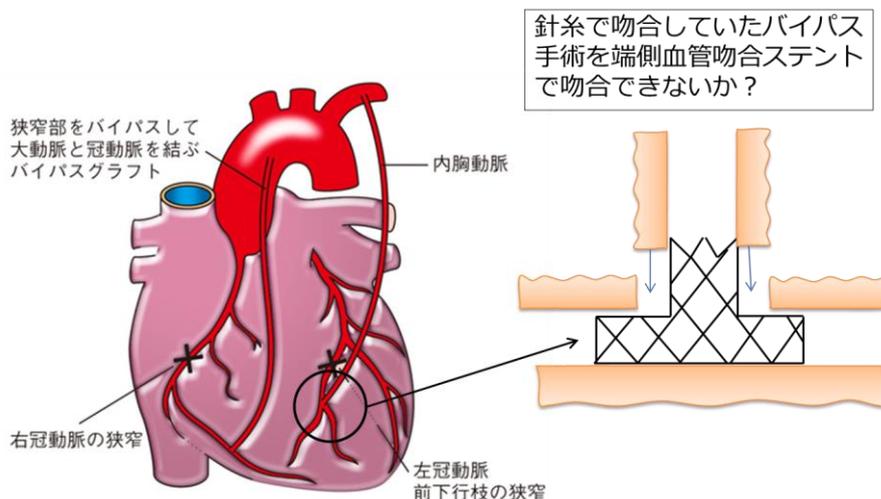
2) 2年目の研究目標

微小血管吻合を容易にするための血管吻合システム」の2年の開発の中核となるのは「端側血管吻合ステント」である。1年目に開発した端々吻合ステントは血管の端と端を吻合する。それに対して、端側血管吻合ステントは血管の側面と端を吻合するデバイスである。

「血管吻合用ステント」はニチノールなどの形状記憶合金(shape memory alloy: SMA)や生体分解性樹脂を網目筒状の形態に加工したステントであり、吻合させる血管のつなぎ目に挿入し、加温復元により自己拡張させて血管同士を吻合するものである。2年目の研究において、この端側血管吻合ステントを製作する為の精密加工技術の確立と、挿入工具の開発を行い。製品としての完成を目標とする。

2年目開発内容(コンセプト)

市場の大きい端側吻合用ステントの開発

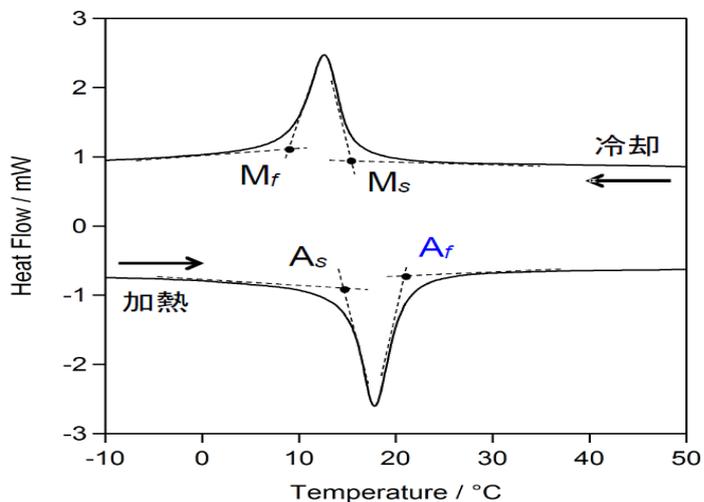
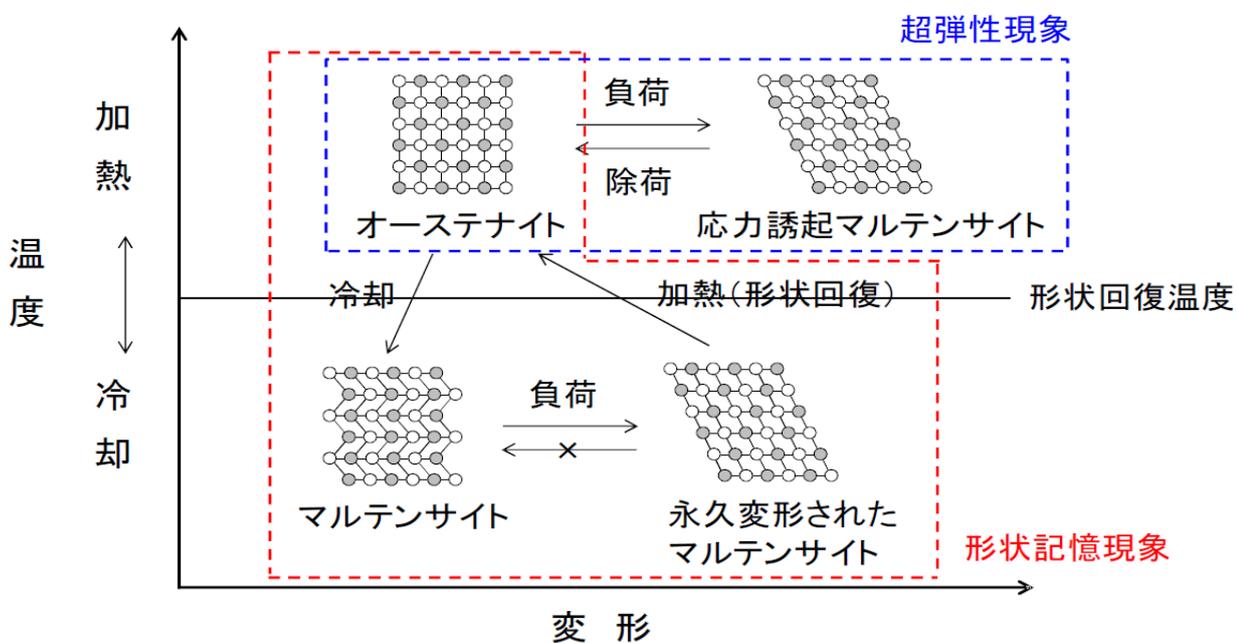


3) 導入した技術、機器設備について

1) リガク 熱分析システム Thermo plus EVO III

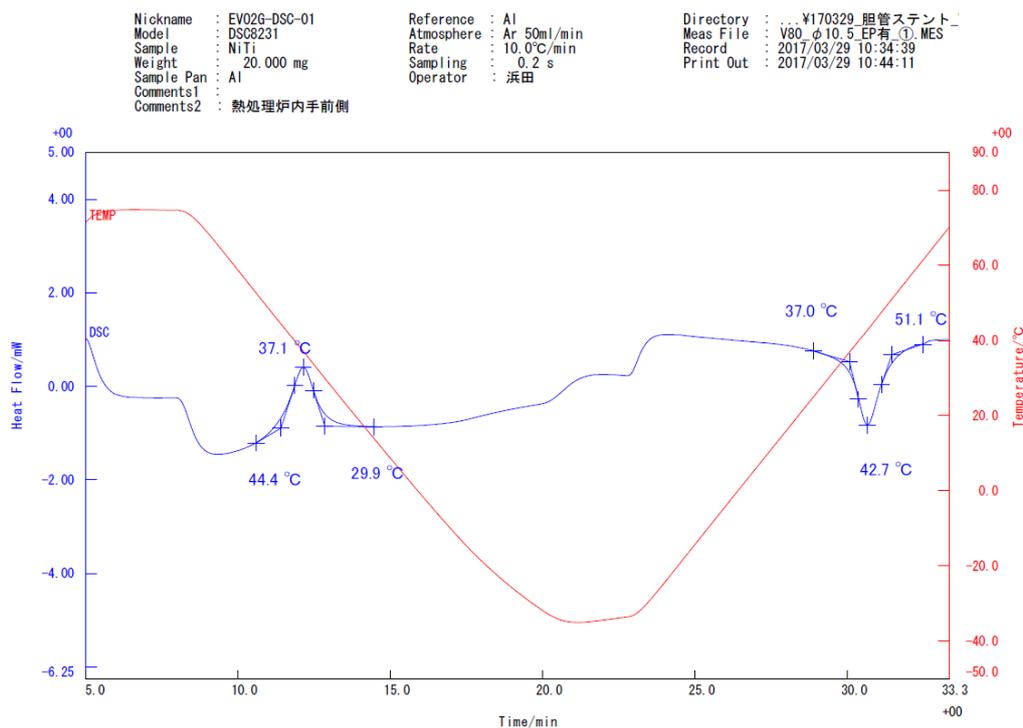
形状回復温度(形状記憶温度)の設定は、ニチノール使用上重要である。

その形状回復温度を測定する為に、この装置を導入した。



- M_s: マルテンサイト変態が開始する温度
- M_f: マルテンサイト変態が終了する温度
- A_s: オーステナイト変態が開始する温度
- A_r: オーステナイト変態が終了する温度

下記が実際測定した結果である。



商品は体内で使用する為に、形状回復温度 (Af 点) は体温より低い温度に設定する。熱処理条件によって形状回復温度 (Af 点) は決まる。よって、最適な形状回復温度 (Af 点) にする熱処理条件を探し出す為に、この装置を使用した。

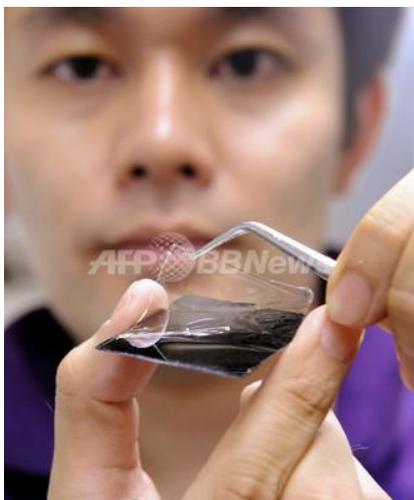
2) ナノシート

血管吻合ステントにナノシートを貼り付けた。目的は血管吻合ステント挿入後の血液の漏れを防ぎ、生体適合性を良好にする為。

ナノシート

早稲田大学 (武岡研究所) と防衛医科大学校の共同研究グループが開発したサランラップの 1000 分の 1 程度の薄さの高分子超薄膜。

(写真 1)



(写真 2)

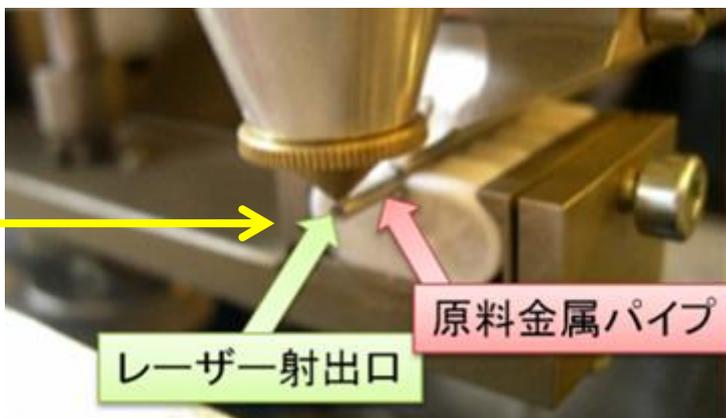
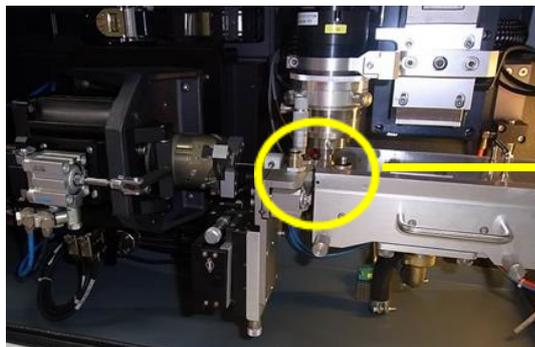


写真1はナノシートの単体の写真である。写真2はそのナノシートを端側吻合ステントに貼り付けた写真。

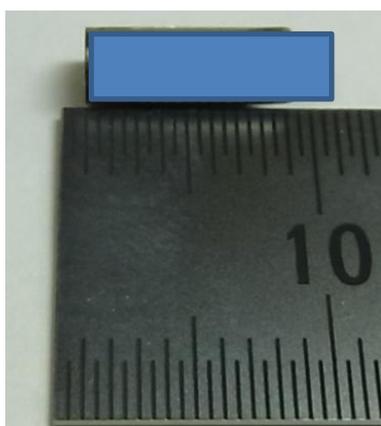
4-2 ニチノール (NiTi) を使用した血管吻合用ステントの開発 (端側吻合ステント)

1) 加工形状精度向上における開発
製造プロセス

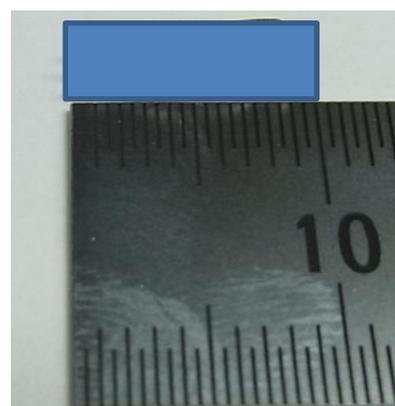
① レーザー加工 (ROFIN Star cut tube fiber)



弊社のレーザー加工機 (ROFIN Star cut Fiber) を使用し、NiTi パイプから形状を切り出す。



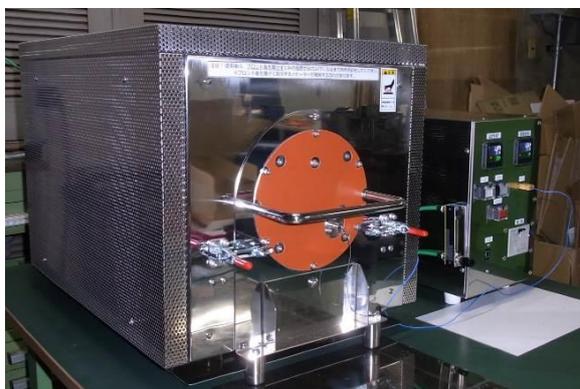
レーザー加工後



切り屑落とし後

② 熱処理

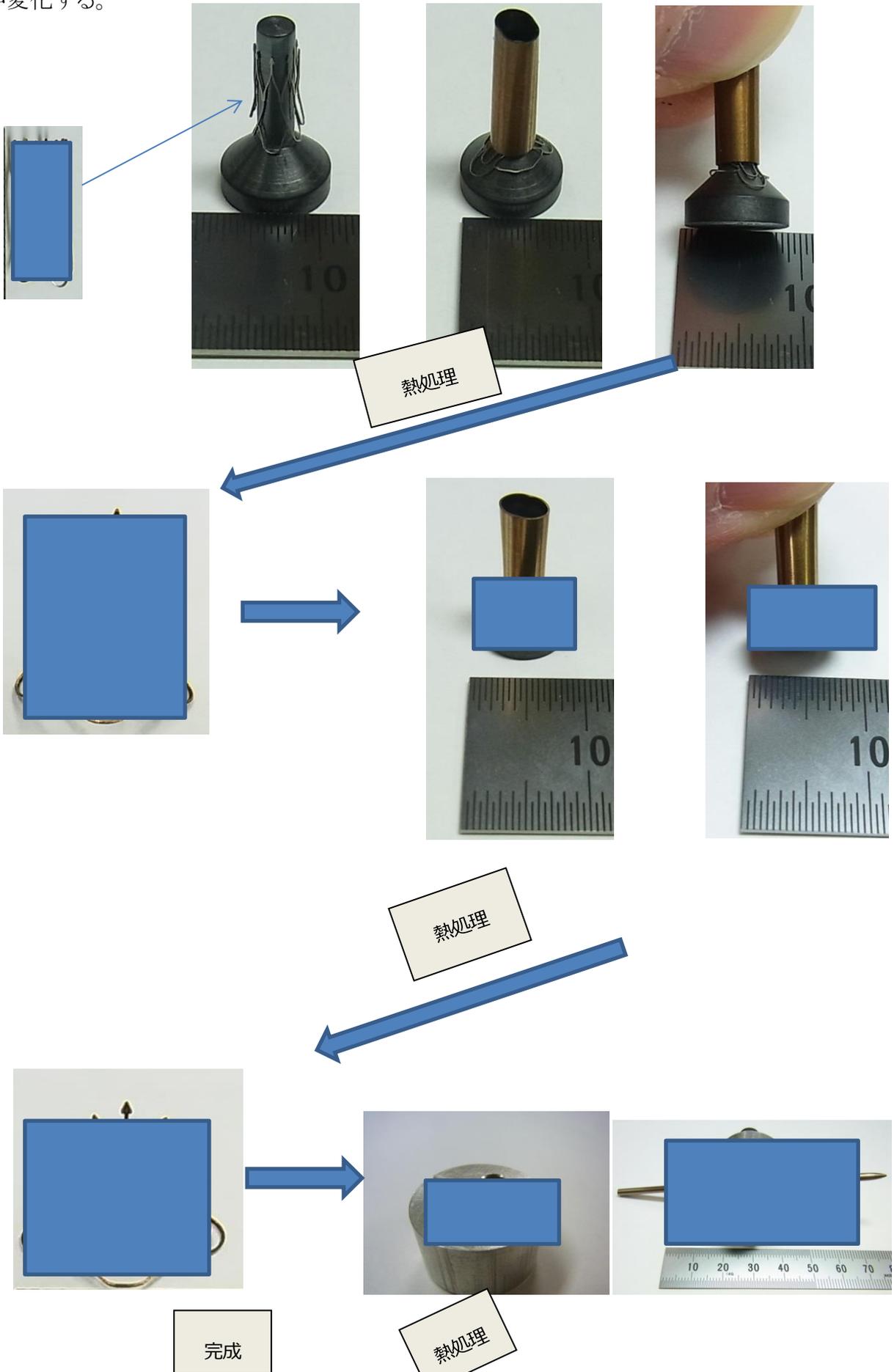
商品にある温度で熱処理する事によって、形状を記憶させる。

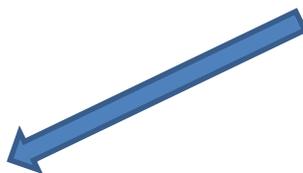
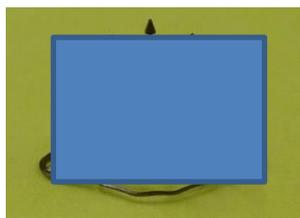


上記の熱処理炉で N2 ガスフロー下、450~550℃ に設定した熱処理炉内で 3~20 分間保持し急冷する。



商品を治具にセットし、セットした状態で熱処理を行う。熱処理後、治具にセットされた状態に形状が変化する。





4-3 中動物における端側吻合用ステントの性能実験(担当:自治医科大学)

【実験の概要】

ブタ末梢の血管で、端側吻合用ステントを実際に用いた。

用いたブタは6頭(表1)で、すべてメキシカンヘアレスを用いた。

全例全身麻酔下に大腿動脈で手術操作を行い、4週間後に検査と標本採取、屠殺を行った。

採取した標本は静岡がんセンターに送った。

No.	体重(kg)	手術内容	評価日	検査方法
1	37.1	端端吻合	4週	超音波画像
2	41.8	血管バイパス: 端側×2	4週	超音波画像
3	33.3	血管バイパス: 端側×2	4週	超音波画像
4	32.3	血管バイパス: 端側×2	4週	超音波画像
5	25.4	血管バイパス: 端側×2	4週+1日	造影CT画像
6	24.5	血管バイパス: 端側×2	4週+1日	造影CT画像

表1 各ブタ実験の概要

【手術方法】

ブタ1において、異なる2本の血管を用いて端側吻合することが解剖学的に可能かどうか評価したが、血管の太さ、長さともに適した血管が存在しなかった。ブタ1は、端端吻合を行うこととした。

ブタ2~6は、血管バイパス法を行った。つまり、片側の大腿動脈を5cmほど採取し、対側の大腿動脈(図1A)に2か所の端側吻合を行ってバイパスを作る方法(図1B, C)である。

端側吻合用ステントを用いた血管吻合方法は、血管クリップで血流を遮断した後に「側」側血管の壁に長軸方向で10mm前後の切開を行ってステントを挿入し、「端」部分のステントを把持して小さくしたところに、「端」側血管を挿入し、医療用アロンアルファで固定する。血管吻合終了後、血流を再開し、もれがひどい場合は、再度同様の方法で吻合を行った。

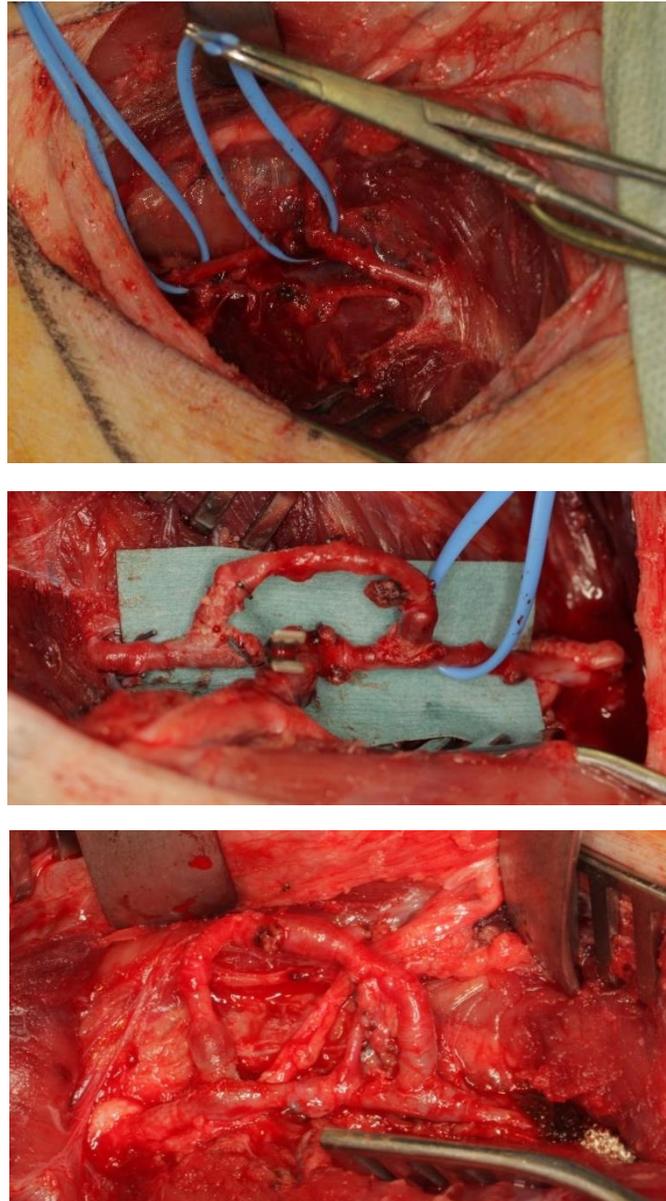


図1 手術方法 A(上):大腿動脈を剥離したところ。血管の外径は4mm程度で、5-7cmほどの血管を露出することが出来る。内腔は3mm前後であった。B(中):対側から採取した移植血管を「端」側血管として2か所の端側吻合を行った。血流は保たれている。C(下):別のブタの血流再開後の状態。

【術後評価方法】

①超音波画像

ブタ1~4の術後4週間、ブタ3,4の術直後に超音波カラードップラー画像検査を行った。形態と血流方向で、血流が維持されていることを確認した(図2)。

しかし、ステントは画像に移らず、信憑性に乏しいことが問題であった。



図 2 超音波画像検査所見 A(上):形態的に、深部の血管から上(浅い)方向に別の血管が出ており、端側吻合部を判断した。B(中):浅いところに 2 本の血管が確認できる。同部には本来であれば 1 本しか血管がない部位である。右の血管で動脈性の血流を確認した。C(下):B と同じ画面で、左側の血管は逆方向の動脈性の血流を確認し、バイパス血管部と判断した。

②造影 CT 画像

ブタ 5,6 において行った。ステントもステント内の造影血も評価できるので、信憑性が高かった。

ブタ 5 は血流が確認できたが(図 3)、ブタ 6 は血流が確認できなかった(図 4)。

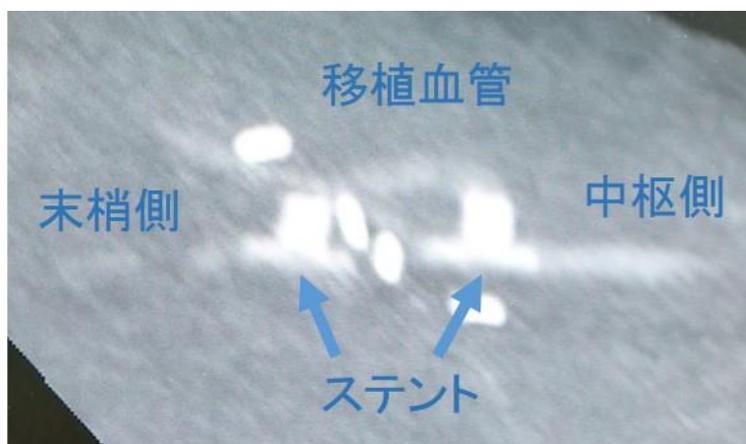
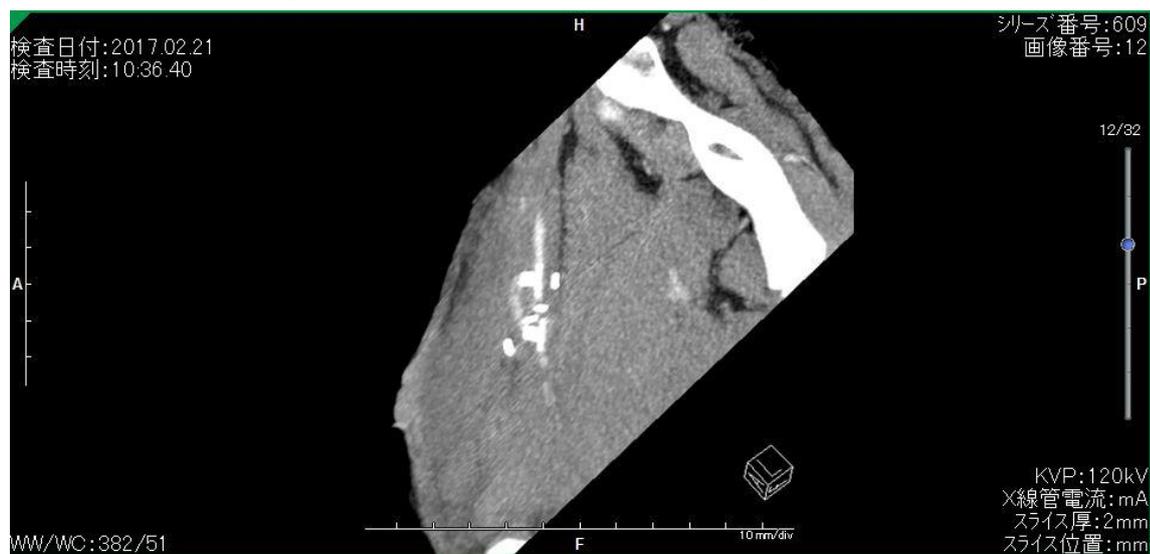


図3 造影CT画像所見:血流が確認できたもの。端側ステントは濃い白で移り、血管は薄い白で造影されている。図 1B, C と同様の形態で撮影されている。A(上):実際の CT 画像、B(下):解説を加えた。



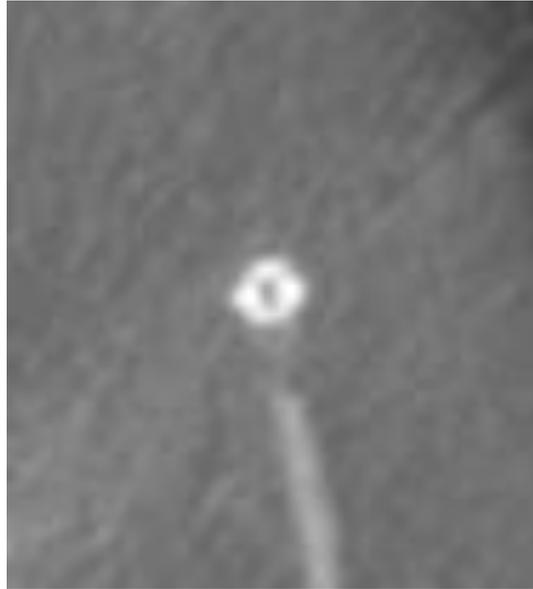


図4 造影CT所見、血流が確認できなかったもの A(上):端側吻合「端」部の断面、B(下):ステント部を拡大すると、ステント内は造影されておらず、血流が途絶していることが示唆される。

③標本採取

血管吻合部を大きく採取し、手で触って硬くなっている吻合部と思われる部分を3cmほど採取してホルマリン固定した。標本によっては端側吻合部の血管内腔とステントを確認することが出来た(図5)。



図5 端側吻合部の肉眼所見。「側」側からみたところ。ステントの一部と「端」側の血管内腔を確認することが出来る。

【考察と結語】

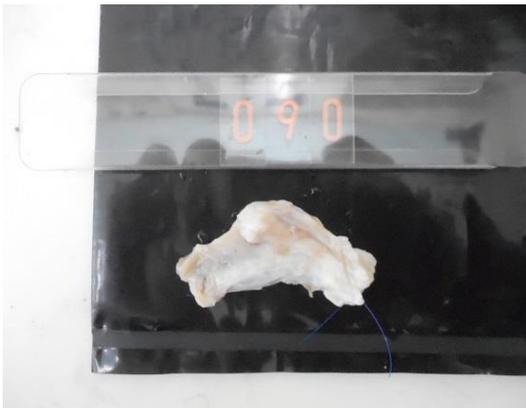
現時点では血流が途絶する症例があると思われる。原因としては、ステント挿入方法がスムーズでないため、血管内腔が損傷しているためと思われる。ステントを用いることの利点は、血管吻合が容易なことであり、ステントと同時にホルダーの改善も必要と思われた。実験モデルとしては、血管バイパス法が容易であり、よいと思われた。術後評価方法は、造影 CT 画像検査が、コストと被爆の問題はあるが、信憑性が高いと思われた。

4-4 組織検索（静岡がんセンター）

豚血管に埋植したステントは、4 週経過後に採取し、ホルマリン固定とした（図1）。軟エックス線写真を撮影し（図2）、切片作成部位・薄切方向を決定した。余分な組織や異物（止血用ピンなど）を除去したのち、樹脂包埋した。樹脂包埋は通常のパラフィン包埋と異なり、ステント等金属を含有する組織の薄切に適している。

薄切した組織切片は HE 染色（図3）および EVG 染色（図4）を実施した。HE 染色においては血栓の有無や内膜肥厚および異物反応を、EVG 染色では中膜肥厚を精査した。

図1



端側吻合用ステント2個を含むホルマリン固定豚血管標本（マクロ写真）

図2

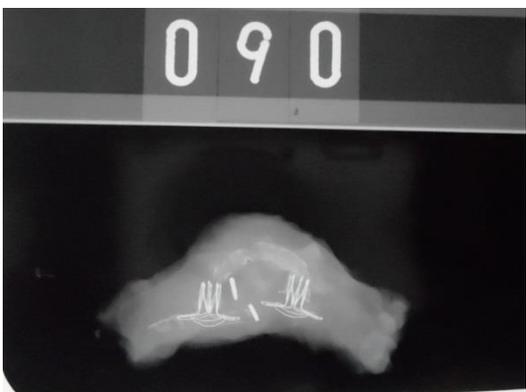
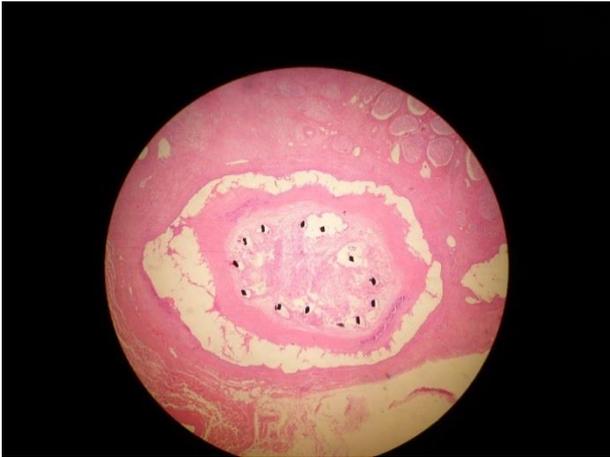


図1の資料の軟エックス線写真。端側吻合用ステント2個が描出されている。また、この試料には止血用ピン2個も含まれていることがわかる。これをもとに異物を除去し、組織の薄切方向を決定した。

図3



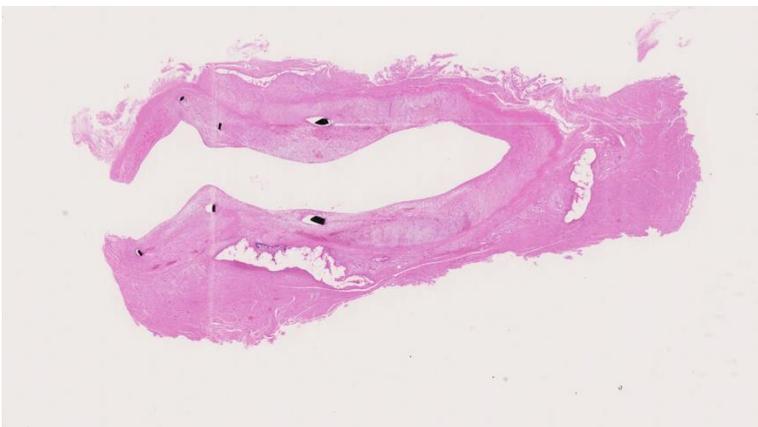
薄膜付き端端吻合ステントによる吻合血管の断面)。内膜の肥厚とともに血栓が内腔に充満している。また内腔にシアノアクリレートのもれが少量であった。血栓の存在から閉塞と判定した。

図4



薄膜付き端端吻合ステントによる吻合血管の断面 (EVG 染色)。中膜外側の弾性板がよく描出されている。血管内膜にステントが取り込まれておらず、ベアメタルステント (薄膜なしステント) と異なる反応である。薄膜と血管内皮との適合性に原因があると考えられる。

図5



薄膜なし端側吻合用ステントで超音波検査および造影 CT、組織検索で開存が認められた標本の

HE 染色像。T 字の吻合部の開存が良く確認される。

結果のまとめ

薄膜(ナノシート)を巻き付けた血管吻合用ステントは吻合部の血管漏れを防止すると同時に吻合部接着のために有用と考えられたが、血管内膜との適合性の低さのためか、吻合部閉塞が見られた。端側吻合用ステントでの吻合部の開存が確認できた。

【5】リンパ管静脈吻合ステントの開発

5-1 研究開発の概要(リンパ管静脈吻合ステント)

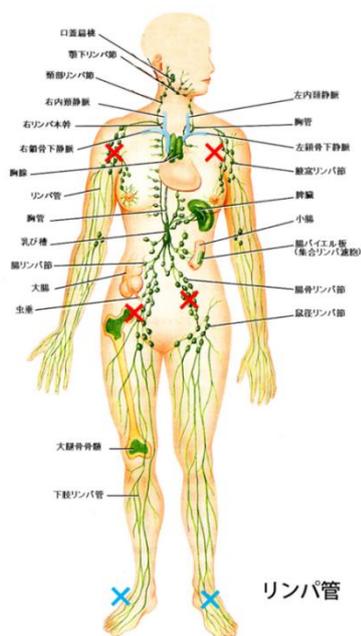
背景:

1 年目は血管の端と端を吻合する(端々吻合ステント)の開発、2 年目は血管の端と側面を吻合する(端側吻合ステント)の開発を行った。3 年目は1 年目と2 年目で確立した技術をもとに、リンパ管と静脈を吻合するリンパ管吻合ステントの開発を行った。リンパ浮腫を治療する方法として、リンパ管と静脈の吻合は現在注目されており、市場ニーズが高い商品の製品化を目指す。

目的:

「リンパ浮腫」とは婦人科がんや乳がん治療等においてリンパ管の通過障害を原因とするリンパ液うっ滞をきたし、四肢等に慢性進行性の浮腫を生じる病態であり、手術療法としてリンパ管吻合術がある。リンパ管吻合術は直径 0.5mm前後の患肢リンパ管と近傍の末梢静脈を顕微鏡下に針付き縫糸を用いて吻合するものであるが、非常に高度で繊細な技術を要するため、実施可能な施設や術者が限られている。そこで血管吻合用ステント作製の技術を応用して、さらに細かい「リンパ管吻合ステント」のプロトタイプを開発し、リンパ管吻合術に使用できるか、ブタを用いた機能性試験を実施した。また、前年度までに生体適合性の問題が生じたため、生体分解性合金であるマグネシウムステントの埋植試験も実施した。

リンパ浮腫の種類



続発性リンパ浮腫

乳癌・子宮体癌・子宮頸癌

リンパ節郭清

放射線照射

リンパ流が途切れることにより発症

原発性リンパ浮腫

生まれつきリンパ系の発達障害

下肢に多い

多くは、静脈異常も合併

5-2 ニチノール(NiTi)を使用した血管吻合用ステントの開発

(1)加工形状精度向上における開発

1) 初期デザイン

図 6

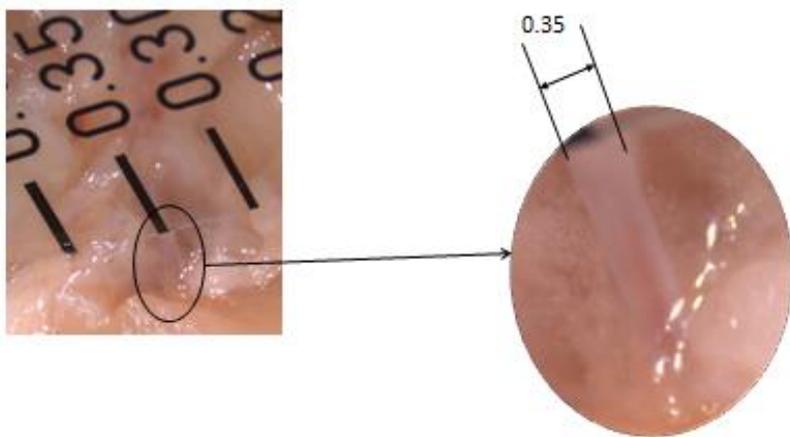
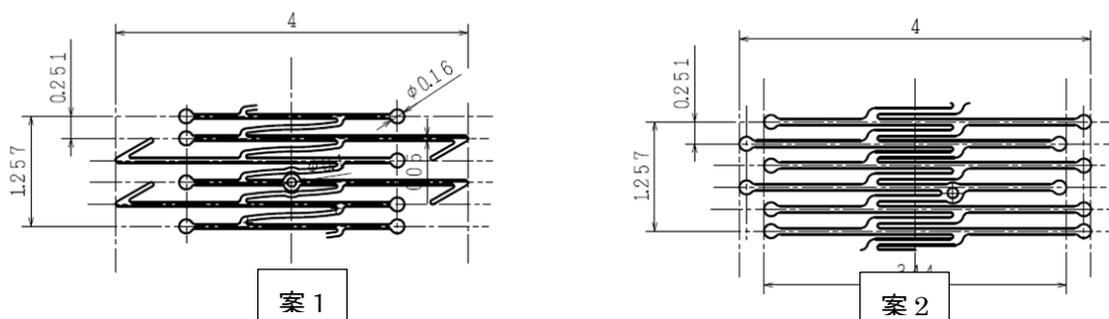
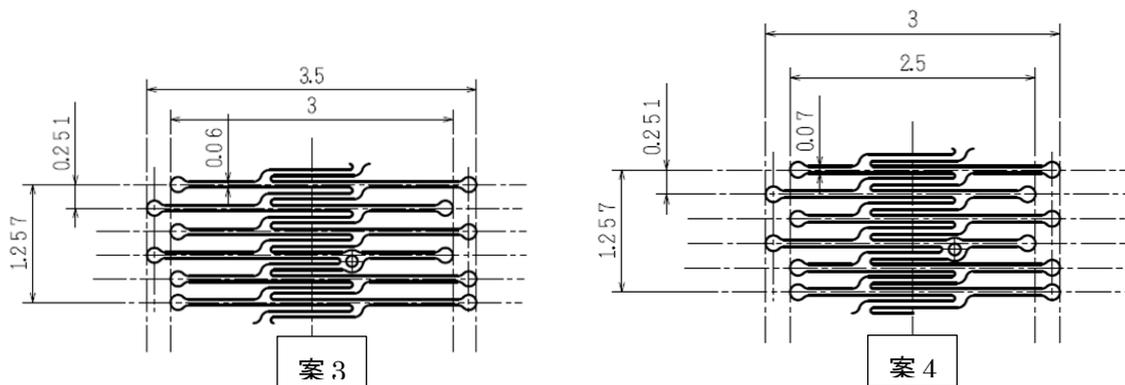


図 6 はリンパ管の写真である。リンパ管は大変細く、乳白色で見つける事が困難な管である。患者への臨床に用いる最終的な寸法は、口径 $\phi 3.5 \sim 4.0$ mm を想定している。よって、使用する材料は外径 0.4 mm、内径 0.3 mm のパイプを想定して設計を進める事とした。実際、当社のレーザー加工機で加工できるもっとも細い径のパイプである。これ以上、細く、薄いパイプであるとチャックする際に外径をつぶしてしまう可能性がある。また、径が細い為、レーザー加工後に、内径にドロスが詰まってしまい使用できない商品になる可能性がある。

スタート時のリンパ管吻合ステント構想は両端をピンセットでつまめば、中心方向に先端が縮んでリンパ管と静脈に挿入し易い構造とした。初期の設計として下記の 4 種類のリンパ管吻合ステントを製作した。





4つのデザインのス TENT 製作し、スーパーで販売している鳥の手羽の動脈を使用して吻合のテストを行った。

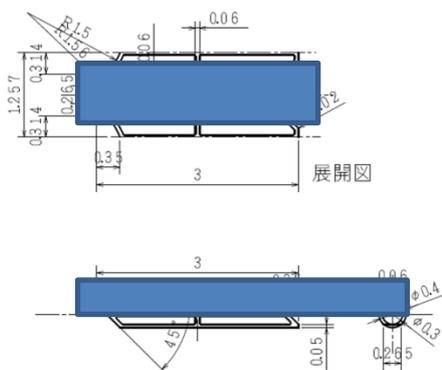
案1は抜け止めのフックを設けたが、実際挿入する際に、血管に引っ掛かり挿入が困難であった。全体の長さが短いと抜けてしまうことを心配したが、実際作業してみると全体の長さが短い方が挿入し易い事が分かった。また、3 mm長さであれば、一度挿入すれば、抜ける事はなかった。ただ、それでも挿入時間は長く、課題が残った。

その後、開発担当医師たちと検討した結果、改めての計画として下記の開発方針を立て、設計を開始した。

(課題)

- ・切断した静脈、血管の切り口に容易に血管吻合ス TENT を挿入できること
- ・リンパ管、静脈は伸縮性があるので、それぞれの口径よりも少し大きい径のス TENT であれば挿入ができる。
- ・血管吻合ス TENT (端端吻合用ス TENT) のように、挿入後拡張する形状にすると、挿入するのが難しい、リンパ管は弾性がないので、吻合ス TENT 端が引っ掛かってしまう。

上記の課題から、シンプルで拡張させない筒状のもので良いと考えた。特に、挿入する際に、リンパ管の切り口に引っ掛かる問題を解決する為に、クローズドタイプのス TENT が良いという結論になった。



この形状のステントを製作し、挿入テストを行ったところ、挿入時間が短縮した。

2) レーザー加工

使用パイプは OD0.4 mm、ID0.3 mm。当社のファイバーレーザー加工機で加工する最少径に近い材料になる。粗材に熱が入りすぎないようにガス圧を上げ、最適なレーザー加工条件を探し出した。

加工条件:加工送り 1mm/sec

ピアス時間 0.005s

アルゴンガス圧力 5bar

3) 熱処理

流動層炉を使用して、処理を行う。ワークが非常に小さい為中心にワイヤーを通して炉内に吊り下げて処理を行った。

使用熱処理炉：電熱式小型流動層炉

熱処理条件：設定温度 500℃～535℃

処理時間 20分

熱処理条件は Af 点を 20℃～15℃にするように条件を探し出した。

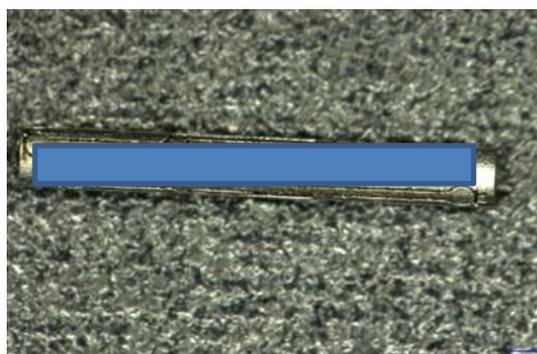


(1) 面粗度向上に資する技術開発

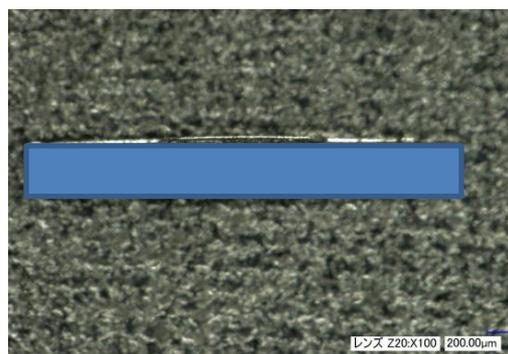
1) 切り屑除去

レーザー加工後、内径0.3mmの内側に多くのドロスが付着する。それを取り除く為に、外径0.2mmの特殊なダイヤモンドヤスリを開発し、内側のドロスを除去した。

切屑除去前の外観



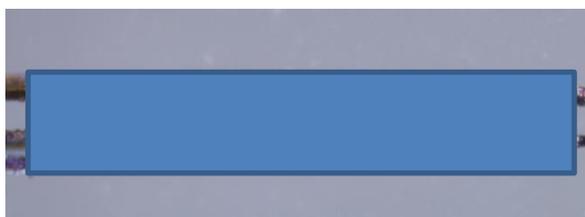
切屑除去後の外観



2) 電解研磨

電解研磨液中でステントを電気化学的に溶解させながら研磨する。電解研磨液に使用する溶剤の選択、使用温度、攪拌条件、電圧、電流など、様々な条件を試し、最適な電解研件を探し出した。

電解研磨前



電解研磨後



電解研磨を行い、表面の面粗度を上げることによって、血栓がつかなくなる。また、リンパ管に挿入する際にも、表面が滑りスムーズに挿入することが可能になった。

5-3 生体分解性樹脂を使用した血管吻合用ステントの開発

(1) 加工形状精度向上における開発

生体分解性樹脂であるポリニュー酸では拡張力を得ることができない為、同じ生体吸収性であるマグネシウムで血管吻合ステントを製作する事を検討した。マグネシウムで製作した吻合ステントを動物に埋植し経過観測した。

使用材質: AZ31B

	Al	Zn	Mn	Fe	Si	Cu	Ni	Ca	Cr
重量%	2.85	1	0.38	0.0018	0.0070	0.0013	0.0008	0.0000	0.0004
JIS (参考)	2.5-3.5	0.5-1.5	0.2≤	≤0.03	≤0.10	≤0.10	≤0.005	≤0.04	-

(2) レーザー加工

レーザー加工では実績が無かった為、様々な加工条件を試し、最終的に下記の最適な加工条件を探し出した。加工精度も目標の $\pm 2 \mu\text{m}$ をクリアした。

加工送り：6mm/s

ピアス時間：0.02s

使用ガス：アルゴン

ガス圧力：10bar

ピークパワー：100W

パルス幅：20.0 μs

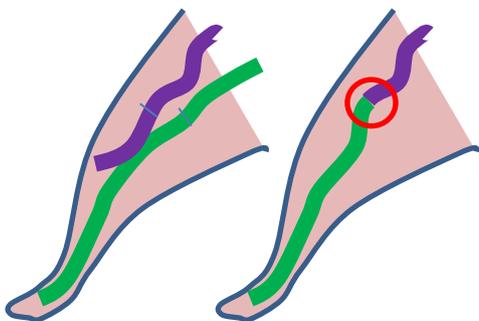
発信周波数：10,000Hz



5-4 安全性の確認、操作性の確認および改良

製作したリンパ静脈吻合ステントを使用して動物実験を行った。

方法：自治医科大学先端医療技術開発センター手術室において実施した。メキシカンヘアレス豚（♂成獣）2頭に対して、全身麻酔下にインドシアニングリーンおよびパテントブルー水溶液を用いた下肢リンパ管造影を実施し、リンパ管を描出した。マーキングしたリンパ管の直上皮膚を切開して、リンパ管、静脈をそれぞれ切断し、吻合ステントを用いたリンパ管静脈吻合を実施した。オープンタイプ1頭（ステント2個）クローズドタイプ1頭（ステント2個）を用いた。オープンタイプでは吻合部の固定にシアノアクリレート、クローズドタイプの吻合部固定にはフィブリン糊を使用した。



（リンパ管吻合術の模式図。緑線：リンパ管、紫線：静脈、赤丸：リンパ管と静脈の吻合部。リンパ管、静脈それぞれをマーキングして、切断し（左図）、赤丸の位置でリンパ管と静脈を吻合して、リンパ液を静脈に流し込むバイパスを形成する（右図））

マグネシウムステントは筋肉内および大腿動脈内に各1個を移植した。

2週間後に摘出し、リンパ管と静脈の吻合部の開存性を検索した。マグネシウムステントについては組織反応や血栓形成を確認した。

結果：ブタ下肢皮下にインドシアニングリーンおよびパテントブルー混合液を注入すると、ヒトの場合

と同様にリンパ管が明瞭に描出された。



(左: 下肢にインドシアニングリーンおよびパテントブルー混合液を注入しているところ。中: 近赤外光カメラで明瞭にリンパ管が描出される。右: モニターで見ながらリンパ管を赤マジックでマーキングした。)

マーキングの部位で皮膚切開すると、パテントブルーで青染されたリンパ管が多数発見された。リンパ管の太さは 0.3–0.5 mm であり、ヒトのリンパ管に近いものであった。実験モデルとしては極めて実用的であった。



(左: 顕微鏡下でマーキング部位を切開した。右: 静脈とリンパ管を切断したところ)

はじめにオープンタイプのリンパ管吻合ステントを使用した。オープンタイプのステントは圧縮により直径が縮小するようにデザインされているが、両端に複数の枝があるため、挿入が困難であった。それでも何とか挿入すると、自己拡張により吻合部内腔を広げている様子が観察された。



(左: オープンタイプステントをリンパ管に挿入。右: 静脈にも挿入したところ。ステントが拡張してい

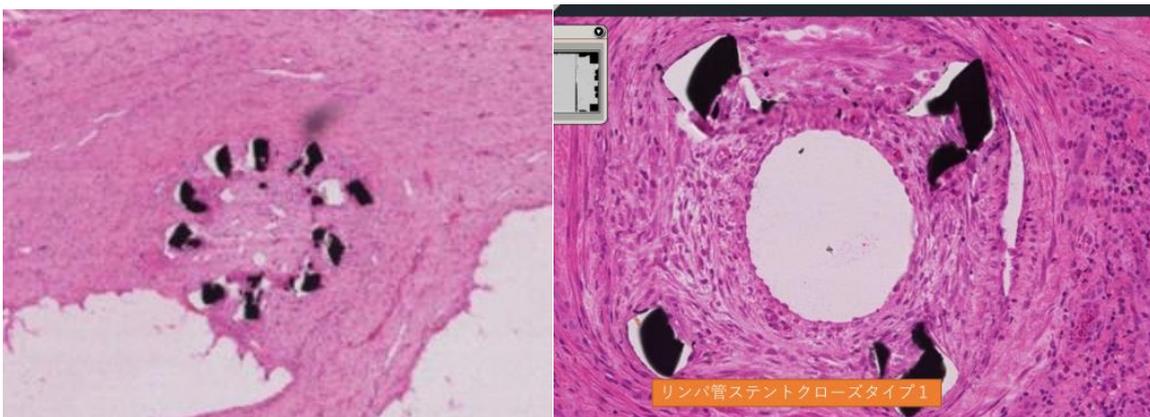
る。)

次にクローズタイプのリンパ管吻合ステントを使用した。オープンタイプと異なり、竹筒のように両端が滑らかな楕円形にデザインされている。そのためオープンタイプのようにには圧縮できないが、引っ掛かりがないためリンパ管への挿入はスムーズであった。



(左:リンパ管にクローズタイプのステントを挿入した。右:続いて静脈側にも挿入して吻合を完了した。)

2週間留置したものを摘出しホルマリン固定し、樹脂包埋ののち薄切標本とした。クローズタイプでは2吻合中2吻合でステント内腔に肉芽様組織が充満しており、閉塞と判断された。オープンタイプでは2吻合中1吻合は閉塞と判断、1吻合で開存が確認された。開存した1例では、リンパ管内膜が形成されていた。また、ステント金属の周囲に内腔に張り出すように肉芽形成があり、内腔面積を狭めていたが、ステントの枝数が4本と少なく設計していることが開存に有利に働いていることが推測された。



(左:閉塞したオープンタイプステントの吻合部。右:開存が確認されたクローズタイプステントの吻合部。)

マグネシウムステントは留置期間が短かったためか、筋層内留置、動脈内留置双方ともステントの分

解は観察されなかった。また、動脈内に留置したステントの内腔には血栓様物質が蓄積していた。原因は不明だが、ステントにある程度の厚みがあるため、血流に渦を生じやすいためではないかと考えられた。完全閉塞ではなかったが、改善が必要と考えられた。



(動脈内に留置したマグネシウムステント)

まとめ

リンパ管吻合ステントを用いたブタリンパ管静脈吻合実験を実施した。また、生分解性マグネシウムステントの埋植も実施した。動物実験モデルとして有用であった。オープンタイプステントのリンパ管内留置には術者の熟練が必要であり、クローズタイプの操作性が優れていた。組織検索では、オープンタイプステントの閉塞とクローズタイプの開存が確認された。マグネシウムステントの内腔に血栓を生じたため、改善が必要であると考えられる。

最終章 全体総括

本事業では微小血管用吻合ステントの開発を目指し、1年目には血管の端と端を吻合する端端吻合ステントを開発した。加工形状精度、面粗度向上などの技術も確立し、製品として完成させ、動物実験においても大変良い結果を得る事ができた。しかしながら、血管の端と端を吻合する端端吻合ステントが使用可能な手術は組織移植、肝移植になり、手術件数全体占める割合が少なく、市場規模が小さい。大手医療機器メーカー4社と血管吻合ステントの共同開発の話を行ったが、製品に対して大変良い評価を貰っているのに拘わらず市場規模が小さい為、上市(販売)までに掛るコストを回収できないという理由で、話がまとまらなかった。また、日本の医療機器メーカーは海外で販売する力が弱く、国内の市場だけでは販売数量が見えない商品に対して開発が見送られている現実がある。我々はこれらの問題を解決する為に、2年目には冠動脈バイパス手術用の吻合ステントの開発を始め、同時に、国内医療機器メーカーとの共同開発交渉が手詰まりになっている為、海外でこの血管吻合ステントを販売できないか調査した。アメリカの場合、良い製品を開発すると、直ぐに開発者がベンチャー企業を立ち上げ、お金が集まっていく流れができていく。その開発費を元に新興国で臨床を行い、良い結果ができれば、製品化して会社の株式を公開するか、大手企業が会社を買収する。投資家はこのベンチャー企業の株式を購入しているので、その時点で何倍ものリターンを得ることができ

る。開発から、製品化までのスピードは大変早く、日本とは比較にならない。我々は、実際に訪米し、UCLA や、シリコンバレーの研究所や企業を訪問した。UCLA では生体力を開発した研究所を訪問した。ケガをした箇所はその生体力を付けると、皮膚の再生するスピードが速まり、ケガが直ぐに治るという商品である。すでに開発者がベンチャー企業を立ち上げ、投資家から何億という資金を集めたとの事である。我々の製品も説明し、意見交換を行い、我々の製品に対して大変高い評価を貰った。シリコンバレーの google の医療部門にいる人とも面談した。そこで、シリコンバレーでの医療機器ベンチャーについて情報を貰い、血管吻合ステントについての事業化についても意見を頂くことができ、今後アメリカで販売する事になる際の人脈を築くことができた。

2年目は市場規模の大きい冠動脈バイパス用吻合ステントを開発に力を入れて、血管の端と側面を吻合する血管端側吻合ステントを開発した。心臓に使用するデバイスの為、加工精度、面粗度の向上が求められる商品だが、試作品は完成させることができ、動物の血管で吻合術を行った。結果として、超音波検査および造影 CT、組織検索で開存が認められたが、端側吻合用ステントの血管内留置には術者の熟練が必要であった。ただし、もっとも困難な心臓に使用できる商品を製作できる技術を確立することができた。

3年目は1年目と2年目で確立した技術をもとに、リンパ管と静脈を吻合するリンパ管吻合ステントの開発を行った。リンパ浮腫を治療する方法として、リンパ管と静脈の吻合は現在注目されており、市場ニーズが高い商品の製品化を目指した。動物実験での結果、内腔に血栓が生じたので、コーティングなどまだ、改善が必要だが、作業性は良く、手術時間の短縮は見込める。また、心臓に使用する商品を販売するのは、リスクが高いとスタンフォード大学の池野先生にアドバイスを頂いた事もあり、リンパ管静脈吻合ステントは、血管内留置とは違い、リスクが低い部位なので、製品化への期間も早いと考えている。すでに何社かの医療機器メーカーが興味を示している。

知的財産権等について

①

血管用吻合用ステントと挿入器具で特許調査を行い、特許出願済み。

出願番号:特願 2015-085399

被承継人:井上啓太、三枝紀子、中川雅(静岡がんセンター)、去川俊二、加持秀明(自治医大)

出願人 :タマチ工業株式会社、静岡県立静岡がんセンター、学校法人自治医科大学

発明者:太田邦博(タマチ工業)、井上啓太、三枝紀子、中川雅(静岡がんセンター)、

去川俊二、加持秀明(自治医大)

発明の名称 :吻合用接合子

発明の概要 :血管吻合ステントの形状特許、中心部をクランプすると全体的に外径が縮小する

弊所整理番号 :14JPDP87

役割: 特許排他性による事業利益の確保

②

血管吻合用ステント PCT 出願完了

国際出願番号:PCT/JP2016/055383

出願人:タマチ工業株式会社、静岡県立静岡がんセンター、学校法人自治医科大学

発明の名称:吻合用接合子

国際出願日:平成 28 年 2 月 24 日

③

端側吻合ステント、リンパ管静脈吻合ステント

特許出願中